



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento Cirúrgico no Hiperparatiroidismo Primário

Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos

Nuno André Cordeiro Pereira da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Guillermo Pastor Borgoñón

Covilhã, maio de 2013

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família e aos meus amigos. Um especial sentimento de gratidão para com os meus queridos pais, Miquelina e José, cuja tenacidade e palavras de incentivo foram fundamentais. Ao meu irmão, José, que, apesar de estar longe, permanece sempre presente no meu coração. Aos meus avós, por me terem criado e sem os quais eu não seria a pessoa que hoje sou.

Dedico também esta dissertação ao Pedro, o amigo de todas as horas, e ao Marco pelos ensinamentos que me transmitiu.

Um especial agradecimento aos meus colegas de rotação, por me terem tão bem recebido, e em particular ao Nuno Silva e à Bárbara Ferreira, pela incansável ajuda na formatação deste trabalho.

Por último, mas não menos relevante, gostaria de destacar a importância que o Doc. MUDr. Josef Feit, CSc. teve durante a minha formação, não só académica mas também pessoal, tendo sido para mim um exemplo de competência e profissionalismo.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Agradecimentos

A elaboração de uma tese de mestrado constitui um dos desafios mais importantes durante o percurso académico.

Ao longo da minha vida universitária várias foram as pessoas que de uma forma ou de outra, me ajudaram durante as várias etapas desta longa caminhada e sem as quais me teria sido difícil conseguir alcançar êxito.

Gostaria de expressar a minha sincera e profunda gratidão, para com o meu proficiente orientador, Dr. Guillermo Pastor, por partilhar o seu vasto conhecimento, pelo seu contínuo apoio, paciência, motivação e entusiasmo. A sua orientação ajudou-me imenso e revelou-se determinante durante o período de pesquisa e escrita deste trabalho. Não poderia pois, ter desejado um melhor conselheiro e mentor para a elaboração da minha tese de mestrado.

Queria ainda manifestar o meu grato reconhecimento à Universidade da Beira Interior, pela oportunidade que me foi concedida de completar o meu curso, num estabelecimento de ensino superior prestigiado e reconhecido nacional e internacional.

Por último, mas não menos importante, queria agradecer aos meus amigos e fundamentalmente à minha família pelo permanente apoio incondicional que sempre me foi prestado.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Resumo

Introdução: O hiperparatiroidismo primário é uma das endocrinopatias mais comuns, afetando principalmente a população adulta, sendo mais comum em mulheres do que em homens. A doença tem um pico de incidência entre a terceira e quinta década, mas também ocorre em crianças e idosos. Esta patologia leva a um distúrbio generalizado no cálcio e no fósforo, bem como afeta o metabolismo ósseo devido a um aumento da secreção de hormona paratiroide. O acréscimo na secreção desta hormona traduz-se frequentemente em hipercalcémia e hipofosfatémia. Esta patologia tem um quadro clínico variável, podendo o paciente apresentar alterações do sistema esquelético, nefrolitíase, úlceras pépticas, alterações mentais, bem como outras alterações invulgares. O aumento da consciencialização sobre a doença, bem como o aumento do uso de testes multifásicos de triagem, permite que o diagnóstico seja feito numa etapa precoce minimizando-se assim os riscos que advêm de uma exposição prolongada a níveis elevados de cálcio. Como consequência deste desenvolvimento a maioria dos pacientes diagnosticados é assintomático, sendo assim raro a crise hipercalcémica.

Objetivo: Apresentar um caso clínico com hiperparatiroidismo primário e fazer uma revisão bibliográfica tendo por base tratados de medicina e artigos científicos dos últimos 15 anos.

Métodos: A recolha bibliográfica desta tese alicerçou-se nas bases de dados virtuais disponibilizadas pela Universidade aos estudantes, nomeadamente o *Uptodate* e a *Sciencedirect*. A pesquisa foi efetuada com os termos “Hiperparatiroidismo”, “Hipercalcémia”, “Tratamento”, “Sintomatologia”, “Paratiroidectomia”. nos idiomas Português e Inglês.

Resultados e Discussão: No caso clínico abordado, o doente foi enviado para o serviço de medicina interna do Centro Hospitalar Cova da Beira após ter sido detetado, em análises de rotina, uma hipercalcémia grave com valores elevados de hormona paratiroide. Assume especial importância o facto de o paciente ser assintomático, devido a ter sido efetuado uma deteção precoce do hiperparatiroidismo primário. A ausência de sintomatologia, hipercalcémia grave e níveis elevados de hormona paratiroide apontaram para um quadro de hiperparatiroidismo primário. Foi efetuada uma paratiroidectomia eletiva na qual foi removida a glândula paratiroide inferior direita. Após a cirurgia a acreção óssea aumentou gradualmente, contudo devido ao curto período de tempo entre a intervenção e a densitometria de controlo o risco de fratura mantém-se ainda elevado.

Conclusão: Pese embora o desenvolvimento recente da terapia médica, a paratiroidectomia é o único tratamento capaz de curar esta patologia. Pesquisas futuras serão necessárias para adaptar o tratamento adequado ao paciente certo.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Palavras-chave: “Hiperparatireoidismo”, “Hipercalcemia”, “Tratamento”, “Sintomatologia”,
“Paratireoidectomia”.

Abstract

Introduction: Primary hyperparathyroidism is one of the most common endocrine disorders, affecting mainly the adult population and is more common in women than in men. The disease has a peak of incidence between the third and fifth decade, but also occurs in children and in elderly. This condition leads to global disturbance on calcium and phosphate, as well as on bone metabolism due to increased parathyroid hormone secretion. The increased secretion of this hormone usually leads to hypercalcemia and hypophosphatemia. This disease has a broad clinical picture so that it may present itself with, skeletal changes, nephrolithiasis, peptic ulcers, mental disturbances, and also other unusual characteristics. With an increased awareness of the disease as well as an increase in the use of multiphase screening tests, this allows the diagnosis to be made at an earlier stage, thus minimizing the risks associated with a prolonged exposure to high levels of calcium. As a result of this development the majority of patients diagnosed are asymptomatic, so cases hypercalcemic crises are uncommon.

Goal: The purpose of this thesis is to present a patient report of primary hyperparathyroidism and a review of the literature. This was achieved based on medical textbooks and scientific articles published on the past 15 years.

Methods: The bibliographic research was done based up on virtual databases provided by university, mainly Uptodate and Sciencedirect. The investigation used the key words “Hyperparathyroidism”, “Hypercalcemia”, “Treatment”, “Symptoms” and “Parathyroidectomy” in Portuguese and in English.

Results and Discussion: In the presented clinical case, the patient was sent to internal medicine department of Cova da Beira Interior Hospital by the general practitioner after a severe hypercalcemia and elevated levels of parathyroid hormone were detected on blood analysis performed because of a checkup. It's important to highlight that the patient was asymptomatic all the way through, fact that might be due to an early diagnosis of primary hyperparathyroidism. The absence of symptoms, severe hypercalcemia and high levels of parathyroid hormone were strong indicators of primary hyperparathyroidism. One elective parathyroidectomy was performed to remove the right inferior parathyroid gland. After the surgery bone accretion gradually increased, however due to the short amount of time between the operation and the control densitometry fracture risk remains high.

Conclusion: Despite the recent developments in pharmacological therapy, parathyroidectomy remains the only effective treatment. Future research will be necessary in order to adapt the appropriate treatment to the right patient.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Keywords: “Hyperparathyroidism”, “Hypercalcemia”, “Treatment”, “Symptoms”,
“Parathyroidectomy”.

Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Índice	XI
Lista de figuras e tabelas	XIII
Lista de siglas e acrônimos	XV
1.Introdução	1
2.Objetivos	3
3.Metodologia	5
4.Perspetiva histórica	7
5.Anatomia das glândulas paratiroides	9
6.Histologia da glândula paratiroide	11
7.Caraterísticas anatomopatológicas	13
7.1.Adenoma	13
7.2.Hiperplasia primária	13
7.3.Carcinoma da paratiroide	13
7.4.Alterações observadas em outros órgãos	14
8.Embriologia	15
8.1.Terceira bolsa faríngea	15
8.2.Quarta bolsa faríngea	15
9.Fisiologia cálcio-fósforo	17
9.1.Metabolismo do cálcio	17
9.1.1. Vitamina D	18
9.1.2.Hormona paratiroide	19
9.1.3.Calcitonina	19
9.2.Metabolismo do fósforo	20
9.2.1.Reguladores	20
9.2.1.1.Calcitriol	20
9.2.1.2.PTH	20
9.2.1.3.Calcitonina	20
9.2.2.Funções do fósforo	20
10.Epidemiologia	23
10.1.Mortalidade	23
10.2.Hospitalização	24
10.3.Cirurgia	24
10.4.Incidência	24

10.5.Prevalência	25
10.6.Populações de alto risco	25
10.7.Custo	26
11.Etiologia	27
12.Quadro clínico	29
13.Diagnóstico	31
14.Tratamento	35
14.1.Tratamento médico	35
14.2.Tratamento cirúrgico	36
15.Análise de artigos pertinentes sobre a temática	41
16.Estudo de caso clínico	43
17.Discussão	55
18.Conclusão	57
19.Bibliografia	59

Lista de figuras

Figura 1 - Vista posterior das paratiroides e estruturas adjacentes	9
Figura 2 - Glândula paratiroide	11
Figura 3 - Desenvolvimento embrionário durante a 7ª semana de gestação	16
Figura 4 - Diagrama interação cálcio-fósforo	21
Figura 5 - Sinais e sintomas do hiperparatiroidismo primário	30
Figura 6 - Cintigrafia da paratiroide	50
Figura 7 - Imagem da peça cirúrgica excisada	50
Figura 8 - Adenoma da paratiroide em H&E ampliação 100x	51
Figura 9 - Adenoma da paratiroide em H&E ampliação 200x	51
Figura 10 - Adenoma da paratiroide em H&E ampliação 400x	51
Figura 11 - Paratiroidectomia	53

Lista de tabelas

Tabela 1 - Síndromes genéticas associados ao hiperparatiroidismo	28
Tabela 2 - Diagnóstico do Hiperparatiroidismo sintomático <i>versus</i> assintomático	31
Tabela 3 - Valores do <i>score-T</i> da densitometria	33
Tabela 4 - Diagnóstico diferencial	34

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

Lista de siglas e acrónimos

25(OH)D	Calcidiol
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol ou 1,25-diidroxicolecalciferol
AP	Antero posterior
AVC	Acidente vascular cerebral
ATP	Adenosina trifosfato
°C	Grau celsius
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Fosfato de cálcio
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	Hidroxiapatita
Ca ²⁺	Ião de cálcio
CaSR	Recetor sensor de cálcio
CHCB	Centro hospitalar cova da beira
cm	Centímetro
CO ₂	Dióxido de carbono
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DXA	Absortometria radiológica de energia dupla
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECOM	Músculo esternocleidomastóideo
EUA	Estados unidos da américa
FEC	Fluido extracelular
g	Grama
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HHF	Hipercalcémia hipocalciúrica familiar
HPTp	Hiperparatiroidismo primário
HTA	Hipertensão arterial
IMC	Índice de massa corporal
IRMA	Do inglês <i>immunoradiometric assay</i>
Kg	Quilograma
m	Metro
mCi	Milicurie
mm	Milímetros
mg	Miligramas
mg/dl	Miligramas por decilitro
mg/kg/d	Miligramas por quilograma por dia
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/l	Milimoles por litro

mol	Mole
Na ⁺	lão de sódio
NEM	Neoplasia endócrina múltipla
NHI	Do inglês <i>national institutes of health</i>
pg/ml	Picograma por mililitro
Pi	Fosfato inorgânico
PMI	Paratiroidectomias minimamente invasivas
PO ₄ ³⁻	Fosfato
PRG	Paratiroidectomia rádio-guiadas
PTH	Hormona paratiroide
PTH-rP	Proteína relacionada à hormona paratiroide
PVA	Paratiroidectomia vídeo-assistida
RANK	Recetor do rankl
RANKL	Ligando do recetor ativador para o fator nuclear k b
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
SAHOS	Síndrome apneia-hipopneia do sono
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TC	Tomografia computadorizada
TMO	Teor mineral ósseo
TRPV ₅	Recetor de potencial transitório membro da família de recetores vanilloid
TRPV ₆	Recetor de potencial transitório membro da família de recetores vanilloid
TSH	Do inglês <i>thyroid stimulating hormone</i>
UVB	Raios ultravioleta b
Vit. D	Vitamina d

1.Introdução

O Hiperparatiroidismo primário (HPTp) é a terceira endocrinopatia mais frequentemente diagnosticada depois da diabetes mellitus e da osteoporose.¹ É uma doença metabólica caracterizada pela produção excessiva de hormona paratiroide (PTH) por uma ou mais glândulas paratiroides hiperativas resultando numa hipercalcémia.² A PTH aumenta a libertação de cálcio e fosfato ósseo, incrementa a reabsorção renal de cálcio e diminui a de fosfato e eleva a síntese renal de calcitriol, implicando uma subida na absorção intestinal de cálcio.³ Como consequência vai verificar-se um acréscimo na concentração plasmática de PTH e cloretos, bem como uma hipofosfatémia.³

O HPTp é mais ocorrente em mulheres durante o período pós-menopausa e na população idosa, na qual cerca de 2% são afetados.^{4,5} Em crianças o HPTp é uma patologia rara, e quando aparece deve suspeitar-se de uma possível associação com a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2a (NEM 2a).⁶

A causa mais comum de HPTp é o adenoma paratiroide, todavia pode estar também associado ao carcinoma paratiroide e a síndromes genéticas (NEM 1; NEM 2a; hipercalcémia hipocalciúrica familiar).⁷

É importante referir que para além do HPTp existem também o secundário e o terciário, sendo oportuno diferenciá-los. O hiperparatiroidismo secundário e o terciário estão normalmente associados à doença renal ou a distúrbios no metabolismo do cálcio (ex. baixa ingestão de vitamina D).⁸ Em pacientes com hiperparatiroidismo secundário, as glândulas paratiroides tornam-se hiperplásicas e hiperreativas em resposta a baixos níveis de cálcio sérico.⁸ A insuficiência renal crónica é a causa mais comum desta patologia, levando a uma hiperfosfatémia, hipocalcémia e a um aumento na concentração de PTH no plasma (acrécimo apropriado).⁸ O hiperparatiroidismo terciário surge após prolongado hiperparatiroidismo secundário, fazendo com que as glândulas atuem autonomamente após alteração hiperplásica ou adenomatosa.⁸ Esta doença provoca hipercalcémia devido a um incremento na secreção de PTH (elevação inapropriada), a qual não é limitada por controlo de *feedback*.⁸

Em suma, o HPTp é uma doença endócrina comum que causa uma hipercalcémia, com aumento ou não nos valores de hormona paratiroide e de 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol (1,25 (OH)₂D).⁸

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

2.Objetivos

O HPTp é a causa mais comum de hipercalcémia em ambulatório.⁴ Apresenta uma incidência anual nos Estados Unidos da América (EUA) de aproximadamente 100 000 pacientes, sendo que a prevalência estimada se situa entre os 0,2 % e 1 %.⁹

Pretende-se fazer uma revisão bibliográfica com estudo de um caso clínico, sobre o HPTp através de uma abordagem sistematizada englobando os seguintes tópicos: introdução, perspectiva histórica, anatomia, histologia, características anatomopatológicas, embriologia, fisiologia cálcio-fósforo, epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, análise de artigos pertinentes sobre a temática, discussão e conclusão.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

3. Metodologia

A metodologia utilizada nesta dissertação teve por base, primeiramente uma recolha bibliográfica através das bases de dados facultadas pela Universidade aos alunos, nomeadamente o “Uptodate” e a “Sciencedirect”. A pesquisa foi efetuada com os termos “Hiperparatiroidismo”, “Hipercalcémia”, “Tratamento”, “Sintomatologia”, “Paratiroidectomia” nos idiomas Português e Inglês. A escolha desta bibliografia teve em conta as referências utilizadas por autores que publicam avidamente sobre esta temática.

Foi também realizada a pesquisa em manuais de referência, de anatomia, *Clinically Oriented Anatomy*, *Gray’s Anatomy for Students*, *Clinical Neuroanatomy*, de histologia, *Junqueira’s Basic Histology*, de patologia, *General and Systematic Pathology*, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, de embriologia, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, *High-Yield Embriology*, de fisiologia, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, *Ganong’s Review of Medical Physiology*, *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*, *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*, de medicina interna, *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, *Kumar and Clark’s Clinical Medicine*, *Davidson’s Principles and Practice of Medicine*, de radiologia, *Learning Radiology: Recognizing the Basics* e de cirurgia o livro *The Biological Basis of Modern Surgical Practice*.

Quanto à recolha de dados sobre o doente, procedeu-se à consulta do processo clínico fornecido pelo Departamento de Gestão de Doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), com a devida autorização superior. O anonimato do doente será mantido ao longo do texto, no sentido de preservar a confidencialidade.

As conclusões retiradas do caso em estudo permitem apenas um aprofundar do conhecimento nesta patologia, não podendo a partir dos resultados obtidos extrapolar-se para a população em geral.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

4. Perspetiva histórica

As glândulas paratiroides foram o último órgão relevante descoberto no ser humano.¹⁰ Em 1850 estas estruturas são pela primeira vez descritas pelo biólogo inglês, Richard Owen, num trabalho apresentado à Sociedade Zoológica de Londres sobre o rinoceronte indiano.^{11,12} Passaram-se 30 anos até que um estudante de medicina sueco, Ivan Viktor Sandström, publicou a primeira descrição da “*glandulae parathyroideae*”, após efetuar cinquenta dissecações cadavéricas em humanos.¹³

O fisiologista francês, Eugene Gley descobriu em 1891 a importância das glândulas paratiroides no metabolismo do cálcio, ao observar que os cães submetidos a tireoidectomia sofriam de tétano e morriam quando as glândulas paratiroides eram também removidas.¹⁴

Em 1915, Freidrich Schlagenhauer, professor de patologia em Viena, sugeriu a possível associação entre o aumento do volume de uma glândula paratiroide e a osteíte fibrosa quística.¹⁰

O cirurgião Felix Mandl, da Clínica Cirúrgica da Universidade de Viena, realizou em 1925 a primeira operação bem-sucedida a um tumor na glândula paratiroide.¹⁵ Nesta intervenção foi removida uma massa tumoral castanha-amarelada na área inferior esquerda posterior à glândula tiroide. Os resultados foram encorajadores na medida em que passados alguns dias os níveis plasmáticos e urinários de cálcio baixaram consideravelmente.¹⁵

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

5. Anatomia das glândulas paratiroides

As glândulas paratiroides fazem parte do sistema endócrino e estão localizadas atrás da glândula tiroide (figura 1).¹⁶ Estas glândulas são ovóides, situando-se externamente à cápsula fibrosa da glândula tiroide na metade medial da face posterior de cada lóbulo da glândula tiroide, mas dentro da bainha.¹⁶

As glândulas paratiroides superiores localizam-se geralmente 1cm acima do ponto de entrada das artérias tiroides inferiores na glândula tiroide, enquanto as paratiroides inferiores estão normalmente 1cm abaixo do ponto de entrada arterial.¹⁶

A maioria das pessoas têm quatro glândulas paratiroides, mas cerca de 5% da população têm mais de quatro glândulas.¹⁶

As glândulas paratiroides superiores, encontram-se frequentemente ao nível da margem inferior da cartilagem cricoide, ao passo que as glândulas paratiroides inferiores estão em proximidade ao polo inferior da glândula tiroide.¹⁶

Estas glândulas são irrigadas por ramos das artérias tiroides inferiores (irriga a porção posterior da glândula tiroide), mas também podem ser supridas pelas artérias tiroides superiores, pela artéria tiroidea ima (origina-se no tronco braquiocefálico ou no arco da artéria aorta), ou pelas artérias laríngeas e esofágicas.¹⁷

As veias paratiroides drenam para o plexo venoso que se encontra na face anterior da glândula tiroide e traqueia.¹⁷

Os vasos linfáticos procedentes das glândulas paratiroides drenam juntamente com os provenientes da glândula tiroide para os nódulos linfáticos cervicais profundos e para os nódulos linfáticos paratraqueais.¹⁷

No que à inervação diz respeito, esta é oriunda dos ramos tiróideos do gânglio simpático cervical.¹⁸

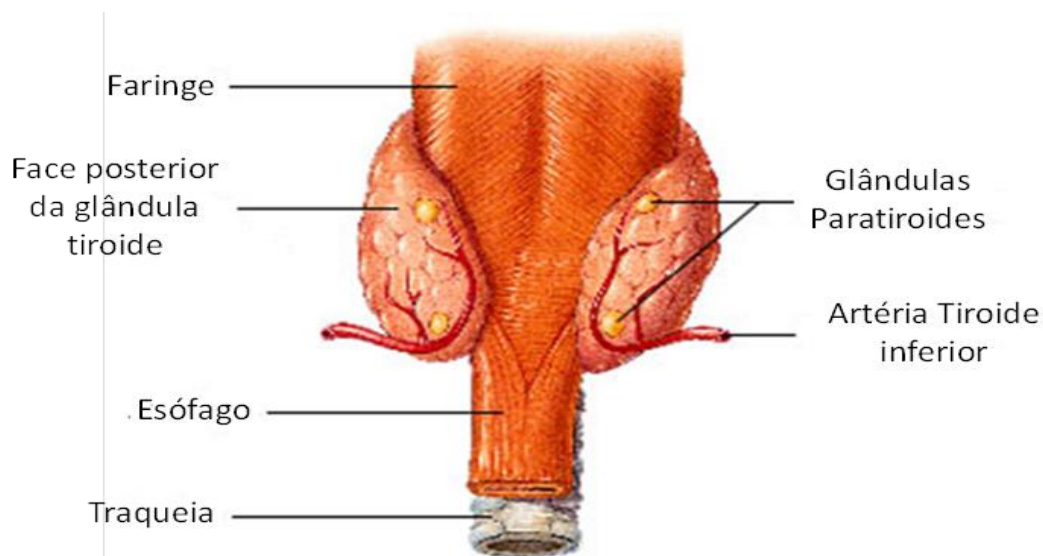


Figura 1- Vista posterior das paratiroides e estruturas adjacentes
(Adaptado de Putz et al.¹⁰⁸ 2001)

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

6. Histologia da glândula paratiroide

Cada glândula paratiroide é envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo, da qual partem trabéculas para o interior da glândula, que são contínuas com as fibras reticulares que sustentam os grupos de células secretoras.¹⁹

O parênquima das paratiroides é formado por dois tipos de células: as principais e as oxífilas.¹⁹

As células principais são menores, têm uma forma poligonal, núcleo vesiculoso e citoplasma fracamente acidófilo.¹⁹ Estas células segregam a hormona paratiroide, apresentando numerosos grânulos citoplasmáticos, principalmente na porção voltada para um capilar sanguíneo.¹⁹ Estes grânulos apresentam uma forma irregular e são visíveis apenas ao microscópio eletrónico. São considerados grânulos de secreção.¹⁹

As células oxífilas aparecem por volta dos sete anos e aumentam de número com a idade.¹⁹ Apresentam uma forma poligonal, sendo maiores do que as principais, e o seu citoplasma está carregado com grânulos acidófilos.¹⁹ A sua função é ainda desconhecida.¹⁹

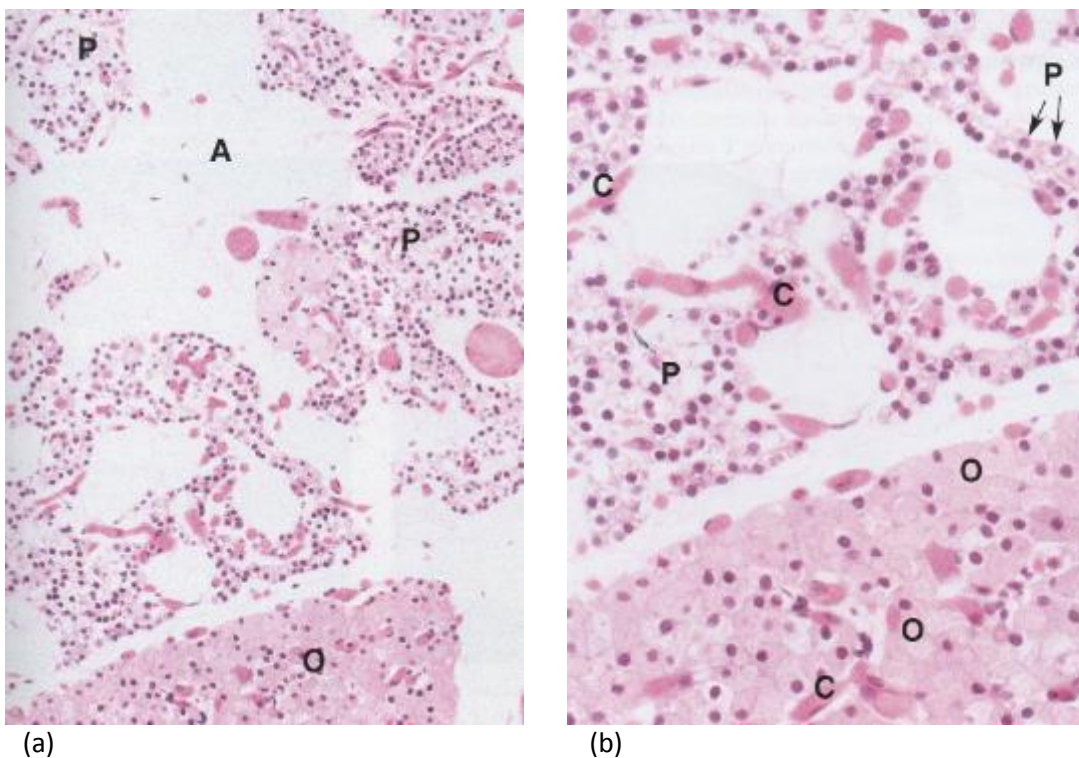


Figura 2 - Glândula paratiroide (a) H&E 150x (b) H&E 300x
(Adaptado do Young et al.¹⁹ 2000)

Legenda:

- A - Tecido adiposo
- C - Capilares
- O - Células oxífilas
- P - Células principais

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

7. Caraterísticas anatomopatológicas

O HPTp é uma doença endocrinológica causada por lesões nas glândulas paratiroides, sendo que a mais frequente é o adenoma.²⁰ Pode também estar relacionada com a hiperplasia primária ou com o carcinoma da paratiroide.²⁰ As alterações morfológicas observadas no HPTp incluem as glândulas paratiroides bem como outros órgãos, os quais são secundariamente afetados por níveis elevados de cálcio e PTH.²⁰

7.1. Adenoma

O HPTp é frequentemente causado por adenomas paratiroides.² Estas neoplasias são geralmente solitárias e, à semelhança das glândulas paratiroides normais, podem encontrar-se em estreita proximidade com a glândula tiroide ou num sítio ectópico (ex. mediastino).² Em geral pesam entre 0,5 a 5,0 g, sendo nódulos macios, com margem bem definida, de tonalidade castanho-avermelhado, revestidos por uma cápsula fina.² Contrariamente à hiperplasia primária, as glândulas paratiroides são usualmente de tamanho normal, ou ligeiramente diminuído devido à inibição através do mecanismo de *feedback* negativo devido aos níveis elevados de cálcio plasmático.²

Microscopicamente são na maior parte constituídos por células poligonais uniformes com núcleo central.² Há também a presença de alguns aglomerados de células oxífilas.² Raramente são na sua totalidade, constituídos por células oxífilas (adenomas oxífilos).²

7.2. Hiperplasia primária

A hiperplasia primária pode ocorrer esporadicamente ou estar relacionada com o síndrome das NEM.² Na literatura clássica está descrito o envolvimento das quatro glândulas, apesar de na prática se observar frequentemente o não envolvimento das quatro, tornando difícil o diagnóstico diferencial entre a hiperplasia primária e adenoma.²

Microscopicamente observa-se hiperplasia das células principais em padrão difuso ou multinodular.² Podem ser identificados aglomerados de células oxífilas.²

7.3. Carcinoma da paratiroide

Os carcinomas da paratiroide são responsáveis por uma pequena fração dos casos de HPTp.² Estas lesões podem ser circunscritas ou claramente invasivas.² Quando são circunscritas torna-se complicado a diferenciação entre o carcinoma e o adenoma.² O diagnóstico destas lesões tendo por base a informação citológica não é confiável, sendo que a única forma segura de distinção é a deteção da presença de metástases e de invasão dos tecidos adjacentes.²

7.4. Alterações observadas em outros órgãos

No sistema esquelético há um aumento no número de osteoclastos levando à reabsorção óssea com consequente elevação dos níveis plasmáticos de cálcio.² Este processo é acompanhado por um incremento na atividade dos osteoblastos e pela formação de novas trabéculas ósseas, as quais são espaçadas e finas.² Em casos severos o córtex ósseo é extremamente fino e a medula óssea contém grandes quantidades de tecido fibroso com focos de hemorragia (osteíte fibrosa).²

A hipercalcémia resultante do HPTp favorece a nefrolitíase e a nefrocalcinose.²

8. Embriologia

O aparelho faríngeo é constituído por um conjunto de estruturas embrionárias que contribuem grandemente para a formação da cabeça e do pescoço.^{21, 22} Fazem parte do arco faríngeo as seguintes estruturas: arcos, bolsas, sulcos e membranas faríngeas.^{21,22} Os arcos faríngeos começam a desenvolver-se no início da quarta semana de gestação, quando as células da crista neural migram para as futuras regiões da cabeça e pescoço.^{21,22}

Cada arco faríngeo contém: um arco aórtico (artéria que provém do tronco arterial do coração primitivo), um bastão cartilaginoso (forma o esqueleto do arco), um componente muscular (forma os músculos na cabeça e no pescoço) e um nervo (supre a mucosa e os componentes musculares derivados do arco).^{21,22}

Os arcos faríngeos são separados por fissuras, denominados sulcos faríngeos.^{21,22} A endoderme da faringe reveste os aspetos internos dos arcos faríngeos e estende-se para os divertículos (bolsas faríngeas).^{21,22} De seguida vai ser versado o desenvolvimento embrionário da terceira e da quarta bolsa faríngea.

8.1. Terceira bolsa faríngea

A terceira bolsa faríngea expande-se e forma uma parte compacta dorsal bulbar e uma porção ventral alongada e oca.^{21,22} Durante a sexta semana de gestação, o epitélio de cada porção bulbar dorsal começa a diferenciar-se na paratiroide inferior, enquanto o epitélio da porção ventral prolifera obliterando as suas cavidades.^{21,22} Estes primórdios bilaterais do timo reúnem-se no plano mediano para formar o timo bilobado, o qual desce para o mediastino superior.^{21,22}

Os primórdios do timo e das paratiroides perdem as suas conexões com a faringe e migram para o pescoço (figura 3).^{21,22} Posteriormente as paratiroides separam-se do timo e vão situar-se na superfície dorsal da tiroide.^{21,22}

8.2. Quarta bolsa faríngea

A quarta bolsa também se expande dando origem a uma parte dorsal bulbar e a outra ventral alongada.^{21,22} Durante a sexta semana de gestação, cada parte dorsal dá origem a uma paratiroide superior.^{21,22} Como mencionado anteriormente, as paratiroides derivadas da terceira bolsa faríngea descem juntamente com o timo, o que leva a que tenham uma localização inferior às paratiroides derivadas da quarta bolsa.^{21,22}

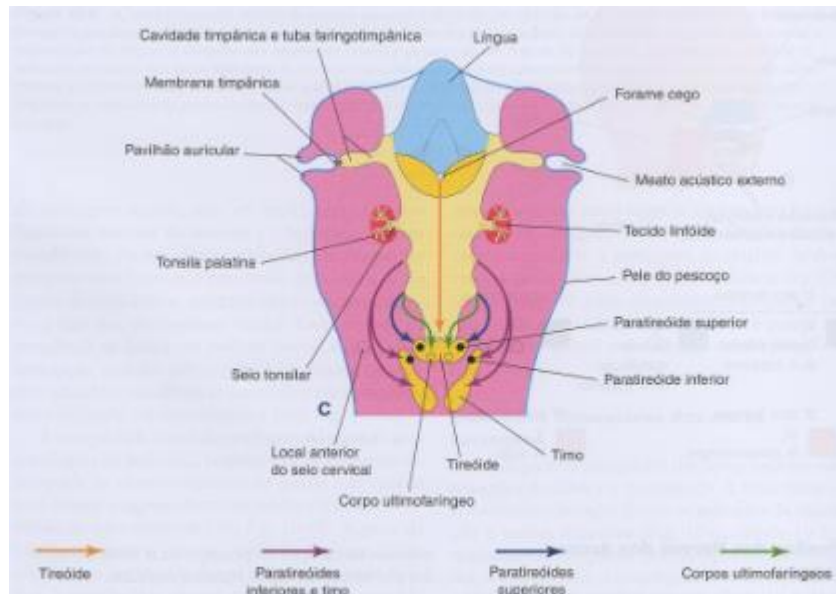


Figura 3 - Desenvolvimento embrionário durante a 7ª semana de gestação
(Adaptado de Moore et al¹²⁰ 2004)

9. Fisiologia cálcio - fósforo

O corpo humano adulto contém 1-2 kg de cálcio, sendo que mais de 99% se encontra nos ossos conferindo estabilidade mecânica ao sistema esquelético e servindo como um reservatório, o qual é por vezes necessário para a manutenção da concentração de cálcio no fluido extracelular (FEC).²³⁻²⁵ O cálcio também desempenha um papel central na coagulação do sangue, na contração muscular, na adesão célula-célula e também no controle da excitabilidade neuronal.²³⁻²⁵

O fósforo é um mineral essencial que está envolvido num grande número de funções importantes no homem (por exemplo, na formação dos ossos e dos dentes).^{24,26} O corpo humano contém cerca de 500-800g (16,1-25,8 mol) de fósforo, dos quais 85 - 90% encontram-se no esqueleto.^{24,26} O fósforo é também um componente importante do meio intracelular, podendo estar sob a forma de anião livre (fosfato) ou como componente de compostos organofosforados, incluindo as proteínas, enzimas, hidratos de carbono, intermediários lipídicos (ex. fosfolípidos), adenosina trifosfato (ATP), creatina fosfato.^{24,26} A concentração plasmática de fósforo é de aproximadamente 12mg/dl nos adultos, encontrando-se nos estados orgânico e inorgânico.^{24,26} O fósforo inorgânico encontra-se maioritariamente sob a forma de fosfato PO_4^{3-} , que é a fração geralmente medida, em concentrações médias de 4 mg/dl em crianças mais velhas e adultos.^{24,26} As crianças apresentam concentrações plasmáticas de fósforo inorgânico (até 8mg/dl) maiores do que os adultos, porque estes valores vão decrescendo durante a adolescência até se atingir as 4 mg/dl.^{24,26} O fósforo orgânico encontra-se principalmente nos fosfolípidos e não é normalmente avaliado, sendo que compreende cerca de dois terços do fósforo total plasmático.^{24,26} O *turn-over* diário de fósforo é aproximadamente 3mg/kg/d.^{24,26}

9.1 Metabolismo do cálcio

Após esta breve introdução, vai ser efetuada uma abordagem sistematizada sobre a função do cálcio em cada sistema.

Sistema Esquelético

A acreção óssea de cálcio começa ao terceiro trimestre, acelera durante toda a infância e adolescência, atingindo um o pico no início da idade adulta após o qual se assiste a um declínio progressivo raramente excedendo os 1-2% ano.²³

Cerca de 99% do cálcio no esqueleto encontra-se sob a forma de cristais de hidroxiapatita ($(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$), formando o chamado osso estável, o qual permite apenas uma permuta lenta entre o cálcio ósseo e o FEC.^{23,25} Os restantes 1% encontram-se sob a forma de sais de fosfato de cálcio, constituindo um depósito de cálcio rapidamente libertável para o FEC. As trocas diárias entre o osso e o FEC são na ordem dos 250-500mg.^{23, 25}

A concentração sanguínea de cálcio é 2,5 mmol/l, dos quais 1,16 mmol/l encontram-se ligados a proteínas (albumina: 0,92 mmol/l; globulina: 0,24 mmol/l), enquanto os restantes 1,34 mmol/l são ultrafiltráveis (ionizada: 1,18 mmol/l; composto iônico com bicarbonato (HCO_3^-) 0,16 mmol/l).²³ A fração biologicamente ativa de cálcio é o cálcio ionizado livre o qual tem uma importância fulcral na coagulação do sangue, na condução nervosa, na transmissão neuromuscular e na contração muscular.²³ Níveis elevados de cálcio ionizado (hipercalcémia) podem causar, hiperreflexia, anomalias neurológicas (neurastenia, depressão, psicose) e coma.²⁵ Valores baixos de cálcio ionizado (hipocalcémia) estão associados a câibras (tetania), baixa contratilidade do músculo cardíaco, diminuição na função ventricular esquerda, osteoporose.²⁵

A regulação dos níveis plasmáticos de cálcio é obtida através dos efeitos combinados das PTH, calcitonina e vitamina D (vit. D), as quais atuam em conjunto sobre o osso, rim e intestino (figura 4).²³

9.1.1. Vitamina D

Em países com condições climáticas favoráveis, cerca de 90% das necessidades de vit. D são provenientes da conversão do 7-deidrocolesterol (presente na derme e epiderme) em vitamina D3 através da ação dos raios ultravioleta B (UVB).²³⁻²⁵ A restante vitamina D é absorvida no intestino a partir de alimentos e de suplementos.²³⁻²⁵ Em ambos os casos a vit. D liga-se à α 1-globulina sendo posteriormente transportada para o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, formando-se a 25(OH)D ou calcidiol, a qual vai ser maioritariamente depositada no tecido adiposo.²³⁻²⁵ Para se tornar ativa, a vit. D necessita ainda de uma última hidroxilação na posição 1, a qual ocorre nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da enzima 1- α hidroxilase, transformando-se em 1,25 (OH)₂ D.²³⁻²⁵

- A produção de 1,25 (OH)₂ D é regulada:
 - Pela elevação plasmática da PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1- α hidroxilase.²³⁻²⁵
 - A 1,25 (OH)₂ D retro-regula a sua produção, inibindo a atividade da 1- α hidroxilase, o mesmo ocorrendo com a redução do PTH e a elevação do fosfato.²³⁻²⁵
- Os efeitos principais do Calcitriol na homeostase do cálcio são:
 - Aumenta a absorção do cálcio intestinal no duodeno através de uma melhoria na interação do calcitriol com o recetor nuclear da vit. D e através da formação de um complexo com o recetor retinoide α .²³⁻²⁵ Este complexo liga-se à vit. D e ativa a transcrição de TRPV6 (recetor de potencial transitório membro da família

de recetores vanilloid), o qual codifica um importante canal de transporte de cálcio.²³⁻²⁵

- Estimula a reabsorção do cálcio nos rins, através do acréscimo na expressão de TRPV5 nos túbulos renais distais.²³⁻²⁵
- O calcitriol e a PTH incrementam a expressão de RANKL (ligando do recetor ativador para o fator nuclear κ B) nos osteoclastos.²³⁻²⁵ O RANKL liga-se ao seu recetor (RANK) que se encontra nos pré-osteoclastos induzindo à sua diferenciação a osteoclastos maduros.²³⁻²⁵

9.1.2. Hormona paratiroide

A PTH é uma hormona polipeptídica produzida pelas células principais das glândulas paratiroides.²³⁻²⁵ A secreção de PTH é regulada através de uma relação de feedback entre o cálcio plasmático e a secreção de PTH pelas células principais.²³⁻²⁵ A correlação cálcio-PTH é mediada através do recetor sensor de cálcio (CaSR) na membrana celular das células principais, o qual deteta alterações nos níveis sanguíneos de cálcio.²³⁻²⁵ Assim, a hipocalcémia sentida pelos CaSR estimula a biossíntese de PTH, ao passo que a hipercalcémia inibe a libertação da PTH.²³⁻²⁵

- Funções da PTH:

- Promove a produção de osteoblastos e calcificação da matriz óssea.²³⁻²⁵ Os níveis de PTH têm uma ação bifásica levando à rápida perda de cálcio na superfície do osso, e a longo prazo (horas, dias) estimulam a reabsorção de osso estável pelos osteoclastos.²³⁻²⁵
- Incita a reabsorção do cálcio nos túbulos renais distais, e diminui a reabsorção do fosfato nos túbulos renais proximais.²³⁻²⁵ A atenuação dos níveis de fosfato plasmático vai aumentar ainda mais os níveis plasmáticos de cálcio ionizado, através da redução do número de iões de fosfato disponíveis para se combinarem com o cálcio.²³⁻²⁵
- Acréscimo na síntese renal de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$, com subsequente aumento da absorção intestinal de cálcio.²³⁻²⁵

9.1.3. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona peptídica secretada pelas células parafoliculares (células C) da glândula tiroide.²³⁻²⁵ A secreção desta hormona aumenta quando os níveis de cálcio no sangue estão elevados.²³⁻²⁵

A calcitonina reduz os níveis circulantes de cálcio e fosfato através da sua ação sobre os recetores que se encontram nos ossos e rins.²³⁻²⁵ A diminuição dos níveis plasmáticos de cálcio e fosfato deve-se à inibição da reabsorção óssea, (inibe os osteoclastos dos ossos) e a

um acréscimo (aumento) nas taxas de excreção de cálcio, fosfato, sódio, potássio e magnésio.
23-25

Apesar dos seus efeitos estarem bem documentados, o seu significado global na regulação dos níveis de minerais no corpo humano não é claro, para além de que, até à data não se verificou nenhuma síndrome causada por uma deficiência em calcitonina.²³⁻²⁵

9.2. Metabolismo do fósforo

O metabolismo do fosfato é regulado através da ação conjunta da $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$, PTH (figura 2) e da calcitonina.^{24,26}

9.2.1. Reguladores

9.2.1.1 Calcitriol

- Amplifica a absorção de fosfato no intestino delgado através da ativação dos cotransportadores $\text{Na}^+ / \text{PO}_4^{2-}$, os quais movem o fosfato para o interior das células intestinais.^{24,26}

9.2.1.2. PTH

- Diminuição da reabsorção renal de fosfato devido a alterações na expressão e atividade de cotransportadores sódio/fosfato ($\text{Na}^+ / \text{PO}_4^{2-}$ (NaPi- 2 e NaPi-2c)) ao nível da membrana apical nos túbulos renais proximais.^{24,26}

9.2.1.3. Calcitonina

- Como já previamente referido, a calcitonina inibe a reabsorção óssea, e aumenta as taxas renais de excreção de cálcio, fosfato, sódio, potássio e magnésio.^{24,26}

9.2.2. Funções do fósforo

- O fósforo combina-se com o cálcio formando fosfato de cálcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), o qual confere resistência e rigidez aos ossos e dentes.^{24,26} O $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, não é apenas necessário para o crescimento, mas também para a sua manutenção;^{24,26}
- O aproveitamento de muitos nutrientes que entram no corpo envolve a formação e degradação de compostos contendo fósforo.^{24,26} Os fosfolípidos são componentes importantes das membranas celulares e das lipoproteínas as quais facilitam o transporte de lípidos na circulação;^{24,26}
- Desempenha um papel chave no metabolismo energético de proteínas, lípidos, hidratos de carbono, e regula a atividade de muitas enzimas através de reações de fosforilação;^{24,26}

- É importante para a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA).^{24,26}

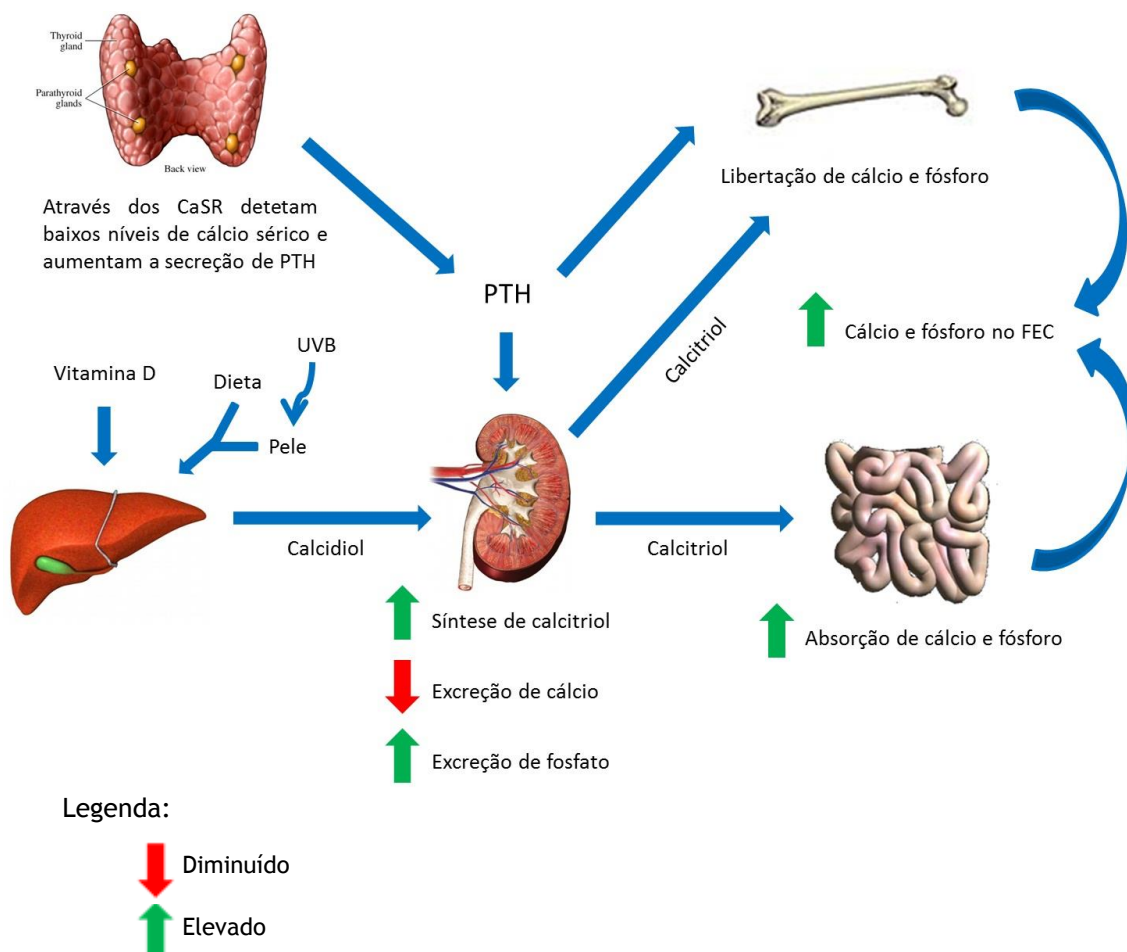


Figura 4- Diagrama interação cálcio - fósforo
(Adaptado de Barrett et al²⁴ 2012)

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

10. Epidemiologia

O HPTp é a terceira doença endócrina mais comum.⁴ Apesar da epidemiologia da doença ser cada vez mais conhecida, existem ainda limitações do nosso conhecimento no que diz respeito à mortalidade, à hospitalização, à incidência, à prevalência, à população de alto risco e aos custos.⁴

Seguidamente será abordado cada um destes tópicos tendo por base estudos efetuados até à data.

10.1. Mortalidade

Nos EUA, o HPTp encontra-se com maior frequência associado à morbilidade do que à mortalidade.²⁷ Em 2005, nos EUA, recorrendo à *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-Tenth Revision code E21* foram registadas 83 mortes associadas ao hiperparatiroidismo ou a outras patologias das glândulas paratiroides.²⁷

Morreram nos EUA em 2005 cerca de 2,4 milhões de pessoas, sendo que a taxa de mortalidade associada ao HPTp foi aproximadamente de 0,35 por milhão.²⁷

Estes dados mostram que o número de mortes por ano associadas ao HPTp é relativamente baixo em comparação com os números associados a outras doenças.⁴

Um outro estudo aponta para uma taxa de mortalidade na ordem dos 0,4 % por milhão por ano.²⁸ Mesmo sendo este um valor elevado, é interessante constatar que ainda assim menos de 100 mortes por ano nos EUA estariam associadas à paratiroidectomia, o que é um valor relativamente baixo se atendermos ao facto de que por ano são realizadas 12000 cirurgias.²⁸

Entre 1980 e 1984 foram operados na *Mayo Clinic*, em Rochester, 1052 pacientes (27 % homens e 73 % mulheres; idade média aquando da operação foi de 59 anos) com HPTp os quais foram posteriormente acompanhados por um período de 12 anos após a cirurgia.²⁹ Nestes pacientes não se verificou uma diminuição na taxa de sobrevivência em comparação com o grupo controlo do mesmo sexo e idade.²⁹

Em 1991 um estudo de Hedbäck et al.³⁰, mostrou que a taxa de mortalidade parece decrescer ao longo dos anos após uma paratiroidectomia, contudo o risco de doença cardiovascular permanece após a cura cirúrgica, indicando que o HPTp causa danos permanentes neste sistema.³⁰

Hedbäck et al.³¹ demonstraram em 2001 que pacientes hipertensivos com HPTp e com níveis elevados de cálcio sérico no período pré-operatório (valores a rondar os 20mg/dl) apresentavam um aumento na taxa de mortalidade de 50% em relação a pacientes normotensos.³¹ Verificaram ainda que a diminuição na taxa de mortalidade após a cirurgia foi mais significativa em pacientes hipertensos com HPTp.³¹

Em 2011 também um estudo realizado na região de Tayside na Escócia ratificou que pacientes com HPTp têm um risco aumentado de incidência de doenças cardiovasculares.³²

Estes doentes exibiram ainda um incremento no risco de desenvolvimento de doenças cerebrovasculares, disfunção renal e fraturas, quando comparados com o grupo controlo do mesmo sexo e idade.³²

10.2. Hospitalização

Nos EUA a quantidade anual de pacientes hospitalizados por HPTp é muito superior ao número de doentes que falece em resultado desta patologia.⁴ Em 1999, aproximadamente 22000 pacientes foram diagnosticados com HPTp, sendo que em 5000 o HPTp foi identificado em ambulatório como causa primária do diagnóstico.³³ A incidência de hospitalização por HPTp foi de 8,0 por 100 000 por ano, tendo em atenção no diagnóstico diferencial todas as potenciais causas, e de 1,8 por 100 000 por ano, atendendo apenas no diagnóstico diferencial às causas mais frequentes.⁴ É interessante referir que este último valor é 60 vezes mais elevado do que os 0.3 por milhão correspondente à taxa de mortalidade nesse ano para o HPTp.⁴

10.3. Cirurgia

Segundo Popovic, em 1999 foram realizadas nos EUA cerca de 12 000 paratiroidectomias em doentes hospitalizados.³³ Pese embora a circunstância de as indicações para cirurgia não terem sido especificadas, o simples facto de haver mais paratiroidectomias do que pacientes em que se decidiu monitorizar/tratar o HPTp em regime de ambulatório, indica que esta patologia é responsável por um número significativo de hospitalizações.³³ Nesse ano, a maioria das cirurgias foi registada como paratiroidectomia parcial, se bem que estes dados podem ser enganadores, visto ser muito difícil determinar com exatidão o procedimento cirúrgico, uma vez que o grau de remoção não foi especificado.³³ A proporção estimada de paratiroidectomias em 1999 foi de 4,4 por 100 000.³³

10.4. Incidência

Estudos que avaliaram a incidência de HPTp em várias regiões do globo, concluíram que a deteção da doença está fortemente dependente da frequência de rastreio aos níveis séricos de cálcio.⁴

A incidência de HPTp na *Mayo Clinic*, em Rochester, entre 1966 a 2001, tem variado ao longo dos anos.³⁴⁻³⁶ De 1966 a junho de 1974, a incidência de HPTp ajustada à idade e ao sexo do paciente foi de 15,8 por 100 000 pessoas por ano (relativamente baixa), sendo que a taxa de incidência é menor nos homens do que nas mulheres.³⁴⁻³⁶ No segundo semestre de 1974, com a introdução de analisadores bioquímicos de múltiplos canais, a incidência ajustada à idade e ao sexo do paciente, aumentou para 129 por 100 000 pessoas por ano.³⁴⁻³⁶ Entre julho de 1974 e junho 1975, atingiu-se o pico de 175 por 100 000 nas mulheres, e de 80 por 100 000 nos homens.³⁴⁻³⁶ De 1975 a 1982 a taxa de incidência caiu para 82,5 por 100 000, o mesmo acontecendo nos períodos de 1983 a 1992 em que decresceu para 29,1 por 100 000,

e no de 1993 a 2001 em que diminuiu para os 21,6 por 100 000.³⁴⁻³⁶ A média de idades na *Mayo Clinic*, em Rochester, na altura do diagnóstico de HPTp manteve-se entre os 52 e os 56 anos durante toda a duração do estudo.³⁴⁻³⁶ A diminuição da incidência do HPTp após 1975, foi atribuída a um decréscimo no número de rastreios aos níveis de cálcio sérico.³⁴⁻³⁶ Outro fator que contribuiu para estes resultados, foi um aumento na consciencialização sobre os possíveis efeitos adversos provenientes do uso indiscriminado de radiação terapêutica, nas regiões da cabeça e pescoço no tratamento de patologias benignas (1930-1940).³⁴⁻³⁶

Num estudo publicado em 1996, Lawson et al. analisou o diagnóstico e o tratamento de todos os casos de HPTp ocorridos em crianças e adolescentes, entre 1973 e 1995 no Hospital Pediátrico de Ontário.³⁷ Neste período de tempo foram diagnosticadas 11 crianças das quais 6 do sexo feminino e 5 do sexo masculino.³⁷ Os autores concluíram que a HPTp é uma doença muito rara em crianças e que, aquando do diagnóstico apresentam geralmente lesões noutros órgãos que não as glândulas paratiroides, o que atribuíram a um diagnóstico tardio.³⁷

Em 1998, Loth et al. publicou um artigo no qual investigou todos os casos de HPTp ocorridos entre 1990 e 1996, em adolescentes e jovens adultos no Hospital Universitário da Califórnia em São Francisco.³⁸ Durante o estudo foram diagnosticados e tratados 22 pacientes dos quais 14 do sexo feminino e 8 do sexo masculino.³⁸ Constatou-se uma elevada incidência de doença multiglandular e que em muitos casos o quadro clínico apresentava sintomatologia não específica.³⁸

10.5.Prevalência

Até à data, não foi ainda publicado um estudo epidemiológico populacional a nível mundial sobre a prevalência do HPTp.⁴ Em ensaios clínicos constituídos principalmente por pacientes em ambulatório, a prevalência estimada do HPTp foi de 1 por cada 1000 pessoas.³⁹

10.6.Populações de alto risco

Conforme referido anteriormente a incidência de HPTp aumenta com a idade. As taxas de incidência anuais de HPTp na *Mayo Clinic*, em Rochester, passaram de 7,7 por 100 000 pessoas em homens e mulheres com idade inferior a 45 anos para 63,3 por 100 000 pessoas em idades compreendidas entre os 55 e 64 anos, mas depois baixaram para 36,9 por 100 000 pessoas na faixa etária superior a 65 anos.³⁵ O aumento da incidência de HPTp com a idade, especialmente entre mulheres da mesma idade, pode dever-se em parte aos vieses de avaliação, uma vez que na menopausa há um aumento moderado no valor de cálcio sérico levando a uma maior atenção clínica para o problema, ou porque mais idosos e mais mulheres do que homens são tratados com diuréticos tiazídicos, os quais podem promover um aumento nos níveis séricos de cálcio.³⁵

Recentemente, alguns estudos referem uma associação entre o HPTp e o aumento no risco de doenças cardiovasculares, incluindo disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial, lesão na microcirculação coronária e insuficiência cardíaca congestiva.⁴⁰⁻⁴³

10.7.Custo

Presentemente, comprovou-se que a paratireoidectomia é inicialmente mais cara mas obtém melhores resultados do que a terapia farmacológica, a qual para além de ser dispendiosa, apresenta eficácia residual em pacientes que são candidatos a cirurgia.⁴⁴

Numa análise feita à relação custo-benefício, demonstrou-se que os métodos minimamente invasivos têm uma menor taxa de complicação do que a abordagem cirúrgica clássica, com a vantagem de prevenir as onerosas despesas inerentes a cada complicação evitada.⁴⁵

11.Etiologia

O hiperparatiroidismo primário é uma das doenças endócrinas mais comuns sendo também uma causa importante de hipercalcémia.^{2,20} O HPTp caracteriza-se por hipercalcémia motivada por produção autónoma da PTH.^{2, 20}

As principais causas são:

- Adenoma: 75-80%⁴⁶
 - A causa mais comum de HPTp é um adenoma benigno da paratiroide que perde a sua sensibilidade para com os níveis circulantes de cálcio.^{2,20} Geralmente os adenomas são lesões únicas apesar de também se poderem apresentar como múltiplas;^{2,20}
 - Frequentemente estas neoplasias encontram-se nas glândulas paratiroides inferiores, mas também podem estar localizadas no timo, na tiroide, no pericárdio ou atrás do esófago.^{2, 20}
- Hiperplasia difusa das paratiroides: 20%⁴⁶
 - A hiperplasia difusa paratiroide caracteriza-se pelo aumento de volume das quatro glândulas paratiroides com um excesso de produção de PTH;²
 - A etiologia é multifatorial, sendo que 50% dos casos estão associados a síndromes familiares.²
- Carcinoma das paratiroides: <1-2%⁴⁶
 - O carcinoma das paratiroides são tumores muito raros de etiologia desconhecida, no entanto podem estar associados com NEM1, hipercalcémia hipocalciúrica familiar (HHF), e também com a exposição à radiação.²

Tabela 1 - Síndromes genéticas associados ao hiperparatiroidismo

Síndrome	Gene (locus)	Patologia Paratiroide	Outras características
NEM tipo 1 (Síndrome de Wermer)	MEN (11q13)	Hiperplasia	Adenomas da hipófise; tumores endócrinos pancreáticos; tumores carcinoides; tumores adrenocorticais; angiofibromas faciais; collagenomas; lipomas.
NEM tipo 2a (MEM-2a)	RET (10q11.2)	Hiperplasia	Carcinoma medular da tireoide; feocromocitoma.
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)	CaSR/heterozigotos (3q13.3q21)	Hiperplasia leve	
Hiperparatiroidismo primário neonatal grave	CaSR/homozigotos (3q13.3q21)	Hiperplasia	
Síndrome de Hiperparatiroidismo tumor da mandíbula	HRPT ₂ (1q25-q32)	Adenomas Quísticos	Fibroma ossificante da mandíbula; quistos renais; carcinomas; tumor de Wilms.
		Carcinoma	
Hiperparatiroidismo familiar isolado	MEN1 (11q13); CaSR (3q13.3-q21); HRPT ₂ (1q25-q32)	Hiperplasia	
		Carcinoma	
Hipercalcúria hipercalcêmica familiar	CaSR	Hiperplasia	
		Carcinoma	

(Adaptado de DeLellis et al⁷ 2011)

12. Quadro clínico

Normalmente os sinais e sintomas do HPTp relacionam-se com os efeitos fisiopatológicos de uma secreção excessiva de hormona paratiroide.⁴⁶⁻⁴⁸ No entanto, a doença pode existir em indivíduos aparentemente saudáveis.⁴⁶⁻⁴⁸ A hipercalcémia deve-se a um aumento na mobilização do cálcio do esqueleto (consequência da secreção excessiva da hormona paratiroide), podendo causar polidipsia, poliúria, anorexia, debilidade, fadiga fácil, náuseas, vômitos, obstipação e hipotonia de músculos e ligamentos.⁴⁶⁻⁴⁸ Às vezes esta última manifesta-se por uma extraordinária flexibilidade das articulações.⁴⁶⁻⁴⁸ A hipercalcémia pode diminuir a sensibilidade para estímulos elétricos de gânglios e nervos periféricos.⁴⁶⁻⁴⁸ Em alguns pacientes observa-se uma diminuição do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG), podendo também ser detetadas calcificações nas válvulas aórtica ou mitral.⁴⁶⁻⁴⁸ A hipercalcémia prolongada pode levar à deposição de cálcio no olho sob a forma de “queratopatia em banda” (estas lesões apenas podem ser observadas com lâmpada de fenda).⁴⁶⁻⁴⁸ No quadro de hiperparatiroidismo as úlceras pépticas são também frequentes e refletem um efeito potenciador da hipercalcémia sobre a secreção ácida.⁴⁶⁻⁴⁸ Também se reconhece associação entre pancreatite aguda ou crónica e o hiperparatiroidismo.⁴⁶⁻⁴⁸

No que ao osso diz respeito, o HPTp pode causar a osteíte fibrosa quística, a qual pode manifestar-se em forma de dor óssea e fraturas patológicas.⁴⁶⁻⁴⁸ No exame radiológico pode observar-se o desaparecimento da lâmina dura a nível dos dentes e erosão da clavícula distal, quistos ósseos, epulis do maxilar ou reabsorção do osso subcortical, sobretudo em falanges ou na porção distal das clavículas.⁴⁶⁻⁴⁸ Podem também estar presentes calcificações intra-articulares da cartilagem.⁴⁶⁻⁴⁸

A hipercalcúria pode causar nefrolitíase, eventualmente com episódios de cólica renal e eliminação de cálculos de oxalato de cálcico (a maioria) ou fosfato cálcico.⁴⁶⁻⁴⁸ Em outros casos é possível desenvolver-se nefrocalcinose a qual pode conduzir a uma insuficiência renal progressiva, podendo ser complicada por infeções urinárias.⁴⁶⁻⁴⁸

A maioria dos pacientes com HPTp são assintomáticos, devido ao facto de os níveis plasmáticos de cálcio serem frequentemente avaliados durante as análises sanguíneas em exames de rotina, isto leva a uma deteção precoce da doença sendo por isso cada vez menos frequente casos de osteíte fibrosa quística e de litíase renal (figura 5).⁴⁶⁻⁴⁸ Alguns doentes têm perturbações que não se podem atribuir diretamente à hipercalcémia ou aos efeitos da hormona paratiroide sobre o osso.⁴⁶⁻⁴⁸ Pode haver sensação de queimadura na garganta e abdómen, dores abdominais vagas, disfagia, diminuição da libido, mal-estar inespecífico, poliartralgias, rigidez das mãos, alterações do estado geral com depressão, ansiedade, insónia, pele seca ou prurido, fraqueza muscular (figura 5).⁴⁶⁻⁴⁸

Atualmente, existe um número considerável de estudos com evidências bastante convincentes sobre a relação entre hipercalcémia prolongada (eventualmente níveis elevados de PTH) e o aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama, cancro da próstata, e em menor escala cancro do cólon e cancro renal.⁴⁶⁻⁴⁸

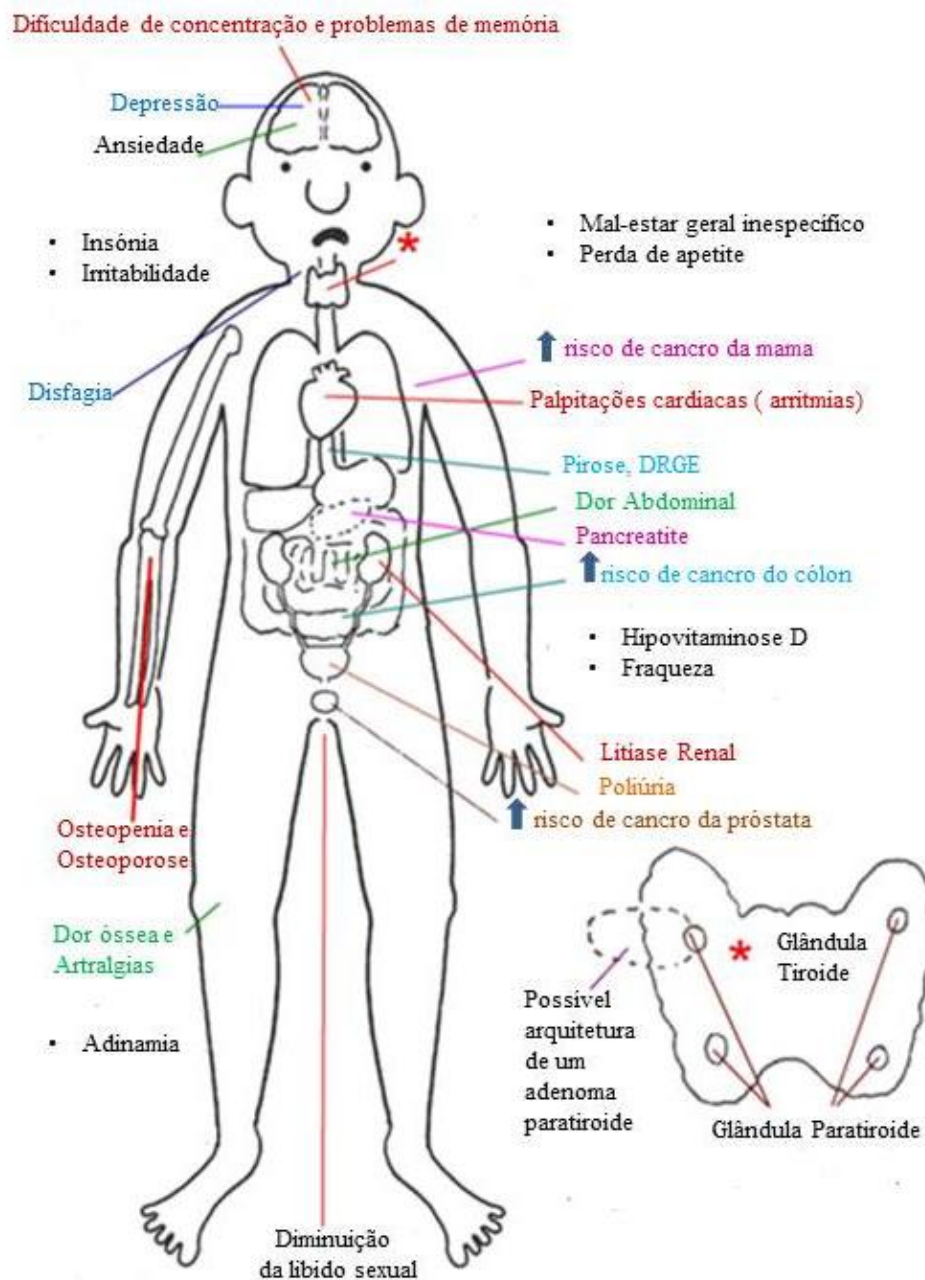


Figura 5 - Sinais e sintomas do hiperparatiroidismo primário
(Adaptado de link: www.parathyroid.com/parathyroid-symptoms-cartoon.htm)

13. Diagnóstico

Aquando do diagnóstico deve-se equacionar que esta patologia pode ser sintomática ou assintomática, sendo importante por isso, para além da sintomatologia, ter atenção aos resultados laboratoriais, com especial enfoque para os casos assintomáticos (tabela 2).

- Exames laboratoriais:

A característica chave no diagnóstico do hiperparatiroidismo é a hipercalcémia: cálcio sérico > 10,5 mg / dl ou cálcio ionizado > 5,4 mg / dl.⁴⁶⁻⁴⁸ Em estados de hiperproteinémias (ex. mieloma) o valor total do cálcio sérico pode estar elevado, mas a fração ionizada está normal, enquanto no HPTp o cálcio ionizado está quase sempre elevado.⁴⁶⁻⁴⁸ O fósforo sérico encontra-se geralmente baixo.⁴⁶⁻⁴⁸ A excreção urinária de cálcio pode estar aumentada ou normal (em média 250 mg / g de creatinina), mas habitualmente é baixa para o grau de hipercalcémia.⁴⁶⁻⁴⁸ O fósforo sérico é normalmente baixo, enquanto no hiperparatiroidismo secundário está elevado devido à insuficiência renal.⁴⁶⁻⁴⁸ Existe uma perda excessiva de fósforo na urina na presença de hipofosfatémia (25% dos casos).⁴⁶⁻⁴⁸ A fosfatase alcalina encontra-se elevada caso exista doença óssea.⁴⁶⁻⁴⁸ Os níveis plasmáticos de cloreto e de ácido úrico podem estar aumentados.⁴⁶⁻⁴⁸ O acréscimo dos níveis séricos de PTH, é medido através da *IRMA* (do inglês, *immunoradiometric assay*) - teste imunológico específico para a PTH, ajuda a confirmar o diagnóstico.⁴⁶⁻⁴⁸

Todos os pacientes com hiperparatiroidismo devem ser rastreados para a HHF através do exame de urina 24 horas, para o cálcio e creatinina.⁴⁶⁻⁴⁸ Um valor de excreção de cálcio de <50mg/24horas não é típico para o hiperparatiroidismo primário indicando uma HHF.⁴⁶⁻⁴⁸

Tabela 2 - Diagnóstico do hiperparatiroidismo sintomático *versus* assintomático

	HPTp sintomático	HPTp assintomático
Cálcio Plasmático	↑↑	↑
PTH Plasmática	↑↑	↑
Fósforo Plasmático	↓	N
Cloreto Plasmático	↑	N
Cálcio Urinário	↑	N (60%) ↑ (40%)
Creatinina Plasmática	↑	N
Fosfatase Alcalina Plasmática	↑	N

(Adaptado de link:

http://www.nedo.pt/UserFiles/File/NEDO/6%20Curso%20NEDO/18_Hiperparatiroidismo_Primario_Diagnostico_Tratamento.pdf)

Legenda:

↑-pouco elevado; ↑↑ -elevado/ muito elevado; ↓ -diminuído; N -normal.

- Métodos complementares de diagnóstico

- Pré- Operatórios de 1ª linha

- ❖ Cintigrafia da paratiroide com sestamibi

É um dos métodos mais utilizados em período pré-operatório na detecção de adenomas paratiroides.⁴⁹ Apresenta geralmente uma sensibilidade entre os 80% e 95%.⁵⁰ Numa meta-análise de 6331 casos a sensibilidade e especificidade foram de 90,7% e 98,8% respetivamente.⁵¹ A concomitante presença de tecidos anormais metabolicamente ativos é a causa mais comum de falsos positivos.⁴⁹ Uma tiroide nodular pode reduzir a sensibilidade do sestamibi em 15% a 39%, sendo também importante mencionar que metástases nos gânglios linfáticos e neoplasias malignas podem igualmente ter o mesmo efeito.^{52, 53}

Apesar das circunstâncias referidas, é considerado um método de imagem de primeira linha na localização da paratiroide devido ao seu baixo custo, menor dependência da experiência do operador, mínima exposição à radiação ionizante e elevada sensibilidade.⁴⁹ Complementarmente, pode ser usado em combinação com a tomografia computadorizada por emissão de fóton único.⁴⁹

- ❖ Ecografia cervical

Método com custo reduzido amplamente utilizado, em que as imagens evidenciam bom detalhe anatómico, sendo capaz de detetar a presença concomitante de doença na glândula tiroide a qual ocorre em cerca de 40% dos pacientes com HPTp.⁵⁴ Embora apresente muitas vantagens, tem baixa capacidade para visualização de pequenos adenomas paratiroides, bem como de glândulas ectópicas.⁴⁹ Estudos efetuados por profissionais altamente especializados na ultrassonografia cervical, mostram uma taxa de sensibilidade entre 72% e 89%^{55,56}, contudo esta diminui para 35% em pacientes com hiperplasia difusa das paratiroides e para 16% nos doentes com adenomas duplos.⁵⁷

- Pré-Operatórios de 2ª linha

- ❖ Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância magnética (RM)

A TC e a RM são métodos de diagnóstico particularmente úteis na localização de glândulas paratiroides ectópicas e em casos de reoperação.⁴⁹ A TC apresenta uma sensibilidade de 46% - 87% na localização das glândulas paratiroides, mas tem como desvantagem a exposição a radiação ionizante o que faz com que seja apenas considerada como exame de segunda linha.⁵⁸ Recentemente, desenvolveu-se a TC quadridimensional que permite uma melhor análise da estrutura anatómica e da função da glândula paratiroide.⁵⁹ Este método de diagnóstico demonstrou uma sensibilidade de 88% na localização de adenomas paratiroides quando comparado com o sestamibi (65%) e com a ultrassonografia cervical

(57%), contudo sujeita os pacientes a um grau de radiação ionizante superior ao provocado pela TC convencional.⁵⁹

A RM é um método de imagem que não usa radiação ionizante, porém a maioria dos hospitais utiliza-a como método de diagnóstico complementar de segunda linha por ser onerosa e exibir visualização anatômica inferior à TC.⁶⁰

➤ Outros Exames

❖ Densitometria óssea

A densitometria é um teste de densidade óssea que é recomendado para pessoas com hiperparatiroidismo.⁶¹ O método de densitometria mais utilizado é a absorptometria radiológica de energia dupla (DXA), no qual são usados dois níveis diferentes de energia, produzidos por um tubo de energia para estimar o teor mineral ósseo (TMO), e a densidade mineral óssea (DMO).⁶¹ Os resultados são expressos em dois scores:

1. Score T- número de desvios padrão acima ou abaixo da média para um adulto saudável de 30 anos de idade, do mesmo sexo e com origem étnica igual à do paciente⁶¹ (tabela 3);

Score-T	Significado
≥ -1	Densidade óssea normal
Entre -1 e -2,5	Sinal de osteopenia (densidade óssea abaixo do normal)
$\leq -2,5$	Osteoporose

Tabela 3- Valores de Score-T da densitometria.
Adaptado de Herring et al ⁶¹ 2011)

2. Score Z- número de desvios-padrão acima ou abaixo da média para a idade do paciente, sexo e etnia. Se este valor for ≤ -2 , isto sugere perda óssea, talvez devido a uma condição patológica, e não ao envelhecimento.⁶¹

As regiões normalmente examinadas na densitometria são o terço distal do rádio, a coluna lombar e o colo do fêmur.⁶²

❖ Ecografia Renal

Ecografia renal pode demonstrar hiperecogenicidade bilateral nas pirâmides medulares, o que é consistente com nefrocalcinose medular, porém este achado é inespecífico.⁶² A ultrassonografia renal é uma ferramenta de triagem útil para a demonstração de cálculos renais.⁶¹

Em suma, com a ultrassonografia, observam-se áreas de distensão normal branca brilhante (hiperecogénica), contrastando com outras de obstrução em que o parênquima renal está comprimido (cálculos).⁶¹

Tabela 4 - Diagnóstico Diferencial

		Sangue				Observações
		Ca	Pi	1,25(OH) ₂ D	PTH	
HPTp		↑	↓	↑/N	↑/N	Diuréticos tiazídicos e o lítio podem causar HPTp, por isso em caso de suspeita, deve-se suspender o fármaco em questão por um período de 3 meses e posteriormente reavaliar.
Hipercalemia Associada a Neoplasia Maligna	Hipercalemia Humoral	↑	↓	↓/N	↓	Muitos tumores (ex. cancro da mama, carcinoma de células escamosas do pulmão) segregam PTH-rP, o qual tem uma homologia estrutural com a PTH causando a reabsorção óssea e consequente hipercalemia.
	Destruição local (metástases ósseas)	↑	↓	↓/N	↓	Alguns tumores têm um tropismo para desenvolverem metástases ósseas (ex. neoplasias da próstata, mama ou pulmão).
Sarcoidose e outras doenças granulomatosas		↑	↑/N	↑	↓	Na sarcoidose os níveis da ECA estão elevados.
Excesso de Vitamina D		↑	↑/N	↑	↓	-----
HHF		↑	↓	Não é muito bem conhecido	↑	Cálcio urinário: <50mg/ 24h. Rácio cálcio urinário/ creatinina urinária: <0,01mg/24h.

Legenda:

↑- elevado; ↓ -diminuído; N -normal
HPTp- hiperparatiroidismo primário
PTH-rP - proteína relacionada à hormona paratiroide.
PTH -hormona paratiroide
HHF- hipercalemia hipocalciúrica familiar
ECA- enzima conversora da angiotensina
Ca- cálcio
Pi- fosfato inorgânico
1,25(OH)₂D - calcitriol

14.Tratamento

14.1 Tratamento médico

Não existe atualmente uma terapia médica que seja garante no tratamento do HPTp, sendo que a cura é apenas possível através da realização de uma paratiroidectomia.^{63,64}

A restrição do cálcio na dieta de pacientes com HPTp é desaconselhada porque pode causar uma diminuição no cálcio sérico, provocando um aumento adicional nos níveis de PTH.⁶⁵ Pacientes com deficiência em vit. D podem ser tratados com suplementos desta vitamina.⁶⁵ É exequível admitir que a terapia de substituição com vit. D previne o crescimento de adenomas paratiroides, causando eventualmente um incremento adicional nos níveis de PTH.⁶⁵ Uma das recomendações mencionadas nas *guidelines for management os asytmomatic primary hiperparathyrodism* do terceiro *internacional workshop*, realizado em maio de 2008, sobre o tratamento de pacientes assintomáticos com HPTp é a manutenção dos níveis de 25- hidroxivitamina D num valor igual ou superior a 50 nmol/L.⁶⁶

A terapia hormonal com estrogénio diminui o *turnover* ósseo e melhora a DMO, mas não provoca alterações nos níveis de PTH.⁶⁷ Os seus efeitos na prevenção do risco de fraturas não foram ainda totalmente esclarecidos.⁶⁸ Pelo facto de os estrogénios elevarem o risco de cancro da mama, de cancro nos ovários, e de acidente vascular cerebral (AVC), esta terapia não é recomendada.^{64,69} O raloxifeno é um modulador seletivo do recetor de estrogénio, que diminui a reabsorção e o *turnover* ósseo.⁶⁸ Este fármaco reduz os níveis de cálcio total na razão de 1mg/dl após aplicação durante 12 meses em mulheres pós-menopáusicas com HPTp.⁶⁴ Embora este medicamento provoque o decréscimo na concentração de PTH, esta regressa aos valores iniciais 8-12 meses após o início do tratamento.⁶⁷

Os bifosfonatos são drogas que inibem a reabsorção óssea, mas que apesar disso se revelam pouco eficientes no controlo da hipercalcémia em pacientes com HPTp, uma vez que a secreção de PTH tende a aumentar para manter a concentração de cálcio sérico.⁶⁴ O tratamento com alendronato durante 24 meses melhora significativamente a densidade óssea e reduz o *turnover* ósseo, podendo ser útil em pacientes não candidatos à paratiroidectomia.⁶⁴

Os calcimiméticos são os medicamentos mais eficazes no tratamento do HPTp.⁶⁵ Estes fármacos aumentam a sensibilidade do CaSR para o cálcio extracelular, levando a um decréscimo na síntese e na secreção de PTH com diminuição nos teores de cálcio sérico.⁶⁸ Um tratamento de curta duração (15 dias) com cinacalcet reduz os níveis de cálcio sérico e de PTH, mas quando foi administrado durante 52 semanas verificou-se uma normalização no cálcio sérico, o mesmo não sucedendo com o valor da PTH (sem normalização).⁷⁰ O cinacalcet foi aprovado pela FDA no tratamento da hipercalcémia em indivíduos com carcinoma na paratiroide, hiperparatiroidismo secundário e pacientes com doença renal crónica em processo de diálise.⁷¹

14.2.Tratamento cirúrgico

Como previamente mencionado, a paratiroidectomia é o único tratamento curativo em pacientes com HPTp.⁷² A abordagem cirúrgica evoluiu muito, desde a primeira operação bem-sucedida em 1925.¹⁵ No passado, a paratiroidectomia consistia na exploração cervical bilateral com ressecção das glândulas paratiroides aumentadas, contudo devido ao facto de 75 - 80% dos casos de HPTp estarem relacionados com um único adenoma da paratiroide, levou ao desenvolvimento de abordagens cervicais unilaterais, as quais são denominadas por paratiroidectomias minimamente invasivas.^{73,74} As diretrizes para o tratamento cirúrgico foram inicialmente desenvolvidas em 1990, pelo *National Institutes of Health* (NHI).⁷⁵ No entanto, devido ao aumento na deteção precoce de alterações nos níveis de cálcio a maioria dos pacientes diagnosticados com HPTp é assintomático, daí a necessidade de ser feita uma revisão das indicações cirúrgicas, a qual foi efetuada em 2009.⁶⁶ As normas mais recentes incluem as seguintes indicações para cirurgia:⁶⁶

- Todos os pacientes sintomáticos;⁶⁶
- Todos os pacientes assintomáticos com;⁶⁶
 - Hipercalcémia
 - ❖ Cálcio sérico superior a 1,0 mg/dl (0,25 mmol/l) acima do valor normal de referência;⁶⁶
 - Depuração da creatinina menor do que 60 ml/min;⁶⁶
 - Densitometria com score- T menor do que -2,5 em qualquer sítio/ ou prévia fragilidade óssea;⁶⁶
 - Idade inferior a 50 anos;⁶⁶
 - Doseamento da urina a 24 horas já não é usado (anteriormente um valor superior a 400mg/d era uma das indicações cirúrgicas).⁶⁶

Apesar desta atualização, continuam a existir pacientes muito difíceis de caracterizar como são os casos dos doentes que não preenchem os requisitos da NHI, embora o diagnóstico bioquímico os classifique como tendo HPTp.⁶⁶ Nestes casos, recomenda-se uma intervenção individualizada.^{76,77}

A paratiroidectomia é contraindicada em pacientes com HHF.⁷⁸ É importante ter em atenção que valores elevados de PTH e de cálcio podem estar relacionados com o uso de lítio e de diuréticos tiazídicos, por isso, como previamente mencionado é sempre importante considerar esta possibilidade no diagnóstico diferencial.⁴⁶ Após esta introdução, vai ser abordada individualmente cada uma das diferentes técnicas cirúrgicas descritas em seguida:

- Paratireoidectomia com exploração cervical bilateral

Atualmente, esta intervenção cirúrgica tem sido cada vez menos utilizada em detrimento das paratireoidectomias minimamente invasivas.⁷⁹ Nesta abordagem, após a indução de anestesia geral, o cirurgião faz uma incisão acima da incisura jugular.⁷⁹ O cirurgião explora as quatro glândulas paratireoides e determina se são normais, adenomatosas ou hiperplásicas.⁷⁹ Caso exista hiperplasia das glândulas, o médico pode optar pela remoção de três glândulas e meia, sendo que, a porção restante permanece ligada ao seu pedículo vascular.⁷⁹ Alternativamente pode haver a remoção das quatro glândulas paratireoides, com autotransplantação de uma porção do tecido glandular para um local heterotrópico vascularizado (ex. antebraço, músculo esternocleidomastóideo).⁷⁹ O diagnóstico é muitas vezes confirmado através de um exame anatomopatológico transoperatório de congelamento do tecido excisado.⁸⁰ Este método depende muito da experiência do cirurgião, uma vez que, este tem que conseguir diferenciar uma glândula normal de uma patológica e um adenoma de uma hiperplasia.⁷⁹ Inerente a esta abordagem, está a necessidade de dissecação de ambos os compartimentos centrais do pescoço, aumentando assim o risco de complicações, como a lesão no nervo laríngeo recorrente, o hematoma, o hipoparatiroidismo persistente e a hipocalcemia.^{81,82}

Este método em centros hospitalares altamente familiarizados com o procedimento, apresenta taxas de sucesso superiores a 95%.⁸³

O desenvolvimento de métodos pré-operatórios de diagnóstico com alta sensibilidade e especificidade, foi fulcral para o aparecimento de abordagens cirúrgicas unilaterais.⁷⁹ A exploração cervical unilateral tornou-se um paradigma cirúrgico seguro e fiável para pacientes com HPTp, visto que na maioria dos doentes esta patologia encontra-se associada a um adenoma.⁷⁹ Tendo por base esta premissa, uma localização eficaz no pré-operatório elimina a necessidade de uma exploração bilateral.⁷⁹ Porém esta técnica apresenta uma desvantagem importante que é a possibilidade da não deteção da doença multiglandular.⁷⁹

- Paratireoidectomias minimamente invasivas (PMI)

As PMI podem ser definidas como o desempenho de um método operatório clássico, através de uma abordagem moderna, de forma a minimizar o trauma com diminuição na frequência de complicações.⁸⁴

A este grupo de procedimentos pertencem as paratireoidectomias que podem ser endoscópicas, vídeo-assistidas ou com o auxílio de robô.⁴⁹ Com estas técnicas não se pretende visualizar as quatro glândulas paratireoides através de uma exploração cervical bilateral.⁴⁹ Independentemente da técnica utilizada, a cirurgia minimamente invasiva requer:

- ❖ Diagnóstico inequívoco de HPTp que preenche os critérios adequados para a indicação cirúrgica;⁴⁹

- ❖ Métodos pré-operatórios de diagnóstico sugerem uma lesão localizada ou não invasiva;⁴⁹
- ❖ Ausência de patologia tiroidea concomitante.⁷⁹

Crítérios de exclusão para as PMI incluem a suspeita de doença multiglandular, síndromes de NEM e carcinoma paratiroideo.^{79,85} Embora alguns cirurgiões continuem a eleger a paratiroidectomia com exploração cervical bilateral como tratamento cirúrgico de eleição, há muitas evidências de que a exploração unilateral direcionada consegue obter resultados excelentes na maioria dos casos.^{86,87}

Após este preâmbulo, vai ser efetuada uma exposição individualizada sobre cada uma das técnicas de PMI.

- Paratiroidectomias endoscópicas (utilização de três portas de entrada com insuflação de CO₂)

A primeira remoção endoscópica registada de uma glândula paratiroide ocorreu em 1996, num paciente com hipercalcémia familiar.⁸⁸

As paratiroidectomias endoscópicas são realizadas com anestesia geral.⁸⁹ Os métodos usados são muito variáveis, por isso vão ser descritos apenas duas técnicas em que se utiliza este procedimento. Podem ser efetuados através de uma incisão transversal de 15 milímetros (mm) no bordo anterior do músculo esternocleidomastóideo (ECOM).⁸⁹ Posteriormente a fáscia que liga a porção lateral dos músculos infra-hióideis e o lóbulo tiroide à bainha da artéria carótida, é dividida ao nível da fáscia pré-vertebral.⁸⁹ Após a criação de espaço suficiente, são inseridos 1 trocarte com 12mm e 2 com 2,5mm cada, posicionados acima e abaixo do primeiro trocarte.⁸⁹ Outro tipo de abordagem requer duas incisões, sendo uma na linha média localizada superiormente à incisura jugular para dar acesso à introdução do endoscópio, e outra anterior ou posterior ao ECOM no lado adjacente ao adenoma.⁹⁰ Depois de cada uma destas abordagens é insuflado CO₂ a uma pressão de 8mmHg (milímetros de mercúrio) processo conducente à criação de um espaço operatório.^{89,90} Isto permite a exploração endoscópica unilateral a partir de uma câmara endoscópica de 0-10mm.^{89,90} Após a identificação do adenoma, os trocartes são removidos, o pedículo seccionado e o adenoma excisado, através da abertura criada pela incisão.^{89,90}

Este tipo de PMI é essencialmente uma técnica endoscópica de acesso lateral, podendo se necessário ser convertida em exploração bilateral.^{89,90} Apesar de ser exequível, implica uma aprendizagem morosa, espaço operatório reduzido e perda do efeito tátil, o que a torna menos atrativa que os outros métodos de acesso mínimo.⁹¹

- Paratiroidectomia vídeo-assistida (PVA) (utilização de ótica e de uma única incisão, sem insuflação de CO₂)

A primeira paratiroidectomia minimamente invasiva vídeo-assistida ocorreu em 1997, na cidade italiana de Pisa.⁹² Esta técnica realiza-se sob anestesia geral, sendo similar ao método previamente descrito, contudo nesta abordagem não se recorre ao uso de CO₂ para criar um campo operatório.⁹³ Este procedimento é muito variável, por isso, optou-se pela descrição da PVA através de uma abordagem central e de um acesso lateral.⁹³ Uma abordagem central requer uma incisão de 1,5 a 2 cm na linha média, e 3 cm acima da incisura jugular.⁹³ Posteriormente, procede-se à dissecação até à glândula tiroide e aos músculos infra-hióideis, os quais são separados da glândula na porção adjacente ao adenoma da paratiroide.⁹³ Após a entrada no espaço entre a cápsula da glândula tiroide e a bainha da artéria carótida, é introduzido um endoscópio na direção da cabeça do paciente.⁹³ Através da visualização fornecida pelo endoscópio, a dissecação e a remoção da glândula parótida é levada a cabo.⁹³ Esta técnica também pode ser efetuada através de um acesso lateral, contudo ao contrário da abordagem central, não pode ser convertida numa exploração cervical bilateral.⁹³

Os critérios de exclusão são: a ausência de localização pré-operatória, a presença de adenomas superiores a 3 cm, bócio multinodular, carcinoma paratiroide e NEM.⁹⁴

Em 2010, Casserly et al. concluiu que houve uma melhor cicatrização e que o tamanho médio da incisão neste procedimento é de aproximadamente 1,7 cm.⁹⁵

- Paratiroidectomia com o auxílio de robô

O avanço das PMI levou a uma melhoria na eficácia e na satisfação do paciente face ao resultado obtido, especialmente no que à cicatrização diz respeito.⁹⁶ Pese embora o facto de apresentarem bons resultados, limitações no que à destreza diz respeito, visão bidimensional do campo operatório e a presença de uma pequena cicatriz, levaram à introdução do *Vinci S surgical Robot System*.⁹⁶ Esta abordagem apresentou resultados aceitáveis, segundo estudos efetuados recentemente.^{97,98}

- Avaliação intraoperatória

- Paratiroidectomia rádio-guiadas (PRG)

As PRG requerem a administração intravenosa de 20 mCi de tecnécio 99 durante o período pré-operatório, cerca de 2 a 4 horas antes da indução da anestesia.⁹⁹ Neste método o cirurgião utiliza uma sonda gama para identificar o local de incisão e para guiar a dissecação.⁹⁹ Qualquer tecido excisado que apresente uma radioatividade maior do que 20% em relação aos tecidos circundantes é consistente com a remoção bem-sucedida de um

adenoma.¹⁰⁰ O tempo desde a incisão até à identificação da glândula varia entre os 5 e os 20 minutos, ao passo que um procedimento completo demora aproximadamente 40 minutos.¹⁰⁰ A PRG pode também ser um adjuvante de outras PMI.¹⁰¹ Este método é útil para confirmar a localização das glândulas paratiroides patológicas e subsequentemente pode aumentar a taxa de cura, sobretudo em pacientes cujo sestamibi seja negativo.¹⁰¹

➤ Medição intraoperatória de PTH

A forma intacta da PTH tem um tempo de semivida de menos de 5 minutos, por isso é possível uma rápida medição intraoperatória dos níveis desta hormona.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Segundo os critérios de Miami, para que uma paratiroidectomia seja bem-sucedida, tem de ocorrer 10 minutos após a remoção do adenoma uma diminuição de pelo menos 50% nos níveis intraoperatórios de PTH, em comparação com os níveis pré-operatórios.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Estudos mostram que quando se usa o método de medição dos níveis intraoperatórios de PTH em comparação com os pré-operatórios, a taxa de cura aumenta significativamente.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Contudo, a adoção universal desta tecnologia permanece envolta em controvérsia uma vez que se questiona o benefício desta medição no contexto do custo e da precisão dos métodos pré-operatórios.^{107,108} A principal importância desta avaliação poderá ser em casos em que os métodos pré-operatórios de diagnóstico sejam pouco esclarecedores para excluir a doença multiglandular.^{107,108}

15. Análise de artigos pertinentes sobre a temática

Estudos recentes publicados sobre o HPTp não tratado, apresentam informação convincente de que elevados níveis de cálcio e possivelmente de PTH, aumentam o risco no desenvolvimento de neoplasias noutros locais que não as glândulas paratiroides. De seguida, vou mencionar três investigações sobre esta temática que em minha opinião são importantes do ponto de vista médico.

Em 2007 o departamento de cirurgia do Hospital Universitário de Malmö, na Suécia, publicou um trabalho em que relacionou o valor de cálcio sérico com o risco de cancro da mama.¹⁰⁹ Nesta investigação foi efetuado um estudo de coorte prospetivo em 7847 mulheres, nas quais os níveis séricos de cálcio e os fatores de risco para o tumor da mama foram avaliados no início do estudo.¹⁰⁹ Concluiu-se que as mulheres com HPTp não tratado apresentavam um risco aumentado para o desenvolvimento do cancro da mama.¹⁰⁹ Halcyon et al. professor na Universidade de *Wisconsin-Madison* nos EUA, publicou em 2008 um artigo muito interessante, no qual examinou a relação entre os níveis séricos de cálcio e o risco de cancro na próstata, recorrendo a uma amostragem muito significativa num estudo de coorte prospetivo.¹¹⁰ Esta investigação foi efetuada em cooperação com o *National Institutes of Health*.¹¹⁰ Verificou-se que níveis elevados de cálcio e PTH estão associados a um aumento de 2,7 vezes no risco de cancro da próstata.¹¹⁰

A fim de avaliar a relação entre o HPTp e as neoplasias, uma equipa do departamento de cirurgia do Hospital Universitário de *Karolinska*, em Estocolmo, fez uma análise retrospectiva de todas as adenomectomias paratiroides realizadas na Suécia, entre 1958 e 1997.¹¹¹ No total 9782 pacientes (7642 mulheres e 2140 homens) foram incluídos neste estudo, tendo sido acompanhados por um período de até 40 anos.¹¹¹ A ocorrência de neoplasias nestes doentes foi comparada com a incidência desta patologia na população Sueca com a mesma idade e o mesmo sexo.¹¹¹ Verificou-se um acréscimo global na predominância do cancro da mama, cólon e rim em pacientes com HPTp.¹¹¹

Finalmente quero ainda mencionar um artigo publicado em 2003, pelo departamento de cirurgia geral da Universidade de *Rush*, em *Chicago*.¹¹² Este estudo compara e quantifica os sintomas subjetivos (ex. fadiga e depressão) de pacientes com HPTp antes e depois da paratireoidectomia.¹¹² Conclui-se nesta pesquisa que a perceção geral do estado de saúde, a força muscular, o nível de energia e o humor melhoraram significativamente após a cirurgia.¹¹² Em suma, a paratireoidectomia em indivíduos com HPTp é um vetor fundamental associado a uma melhoria significativa na qualidade de vida do paciente.¹¹²

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

16. Estudo de caso clínico

Os dados da História Clínica foram recolhidos através dos registos do processo clínico do doente. A história da doença atual e exame objetivo referem-se ao terceiro dia de internamento (23/11/2012).

Identificação

Nome: M. R. L.

Idade: 69 anos (06/07/1943)

Sexo: Masculino

Raça: Caucasiano

Estado Civil: Casado

Nacionalidade: Portuguesa

Naturalidade: Castelo Branco

Residência: Penamacor - Castelo Branco

Profissão: Comércio e transporte de fruta

Data do Internamento no Centro Hospitalar Cova da Beira: 21/11/2012

Motivo do Internamento

- Hiperparatiroidismo primário e hipercalcémia.

História da Doença Atual

Doente do sexo masculino, 69 anos de idade, ex-fumador (deixou de fumar há 30 anos), foi internado no serviço de cirurgia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), no dia 21 de novembro de 2012, para efetuar uma cirurgia programada tendo em vista a remoção de um adenoma na glândula paratiroide inferior direita. O doente fez análises de rotina em fevereiro, as quais foram passadas pelo médico de família, tendo revelado valores muito aumentados de PTH (389 pg/ ml), de cálcio total (12,1 mg/dl). Repetiu novas análises em abril as quais igualmente indicaram elevados níveis de PTH (438 pg/ ml) e de cálcio total (12,4 mg/dl). Posto isto, a médica de família decidiu reencaminhar o doente para o serviço de medicina interna do CHCB, no qual foram realizadas novas análises que confirmaram uma hipercalcémia grave, bem como um valor elevado de PTH. Posto isto, foi solicitado o apoio da cirurgia geral do referido hospital, tendo o cirurgião enfatizado a necessidade de excisão da lesão patológica. Para controlar a hipercalcémia, o internista prescreveu a administração de ácido zoladrónico endovenoso. Foi acordada uma consulta de cirurgia, para se proceder à marcação de uma operação a qual ficou agendada para dia 21 de novembro de 2012. De referir que o paciente esteve sempre assintomático.

História médica

Saúde e força geral: o doente considera-se com bom estado geral e com energia.

Doenças da infância: varicela e sarampo na infância sem complicações ou sequelas. Não reporta nada mais de relevante.

Doenças do adulto: refere hipertensão arterial (HTA) e síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). Nega diabetes mellitus, hipercolesterolemia, doença cardíaca ou doença renal. Nega doenças tropicais, parasitárias ou outras infeções.

Internamentos e Cirurgias Anteriores: a 23 de outubro de 2008, foi internado no serviço de cirurgia do CHCB por colecistite-pancreatite aguda litiásica, tendo sido tratado com terapia médica (soros, antibioterapia, analgesia e sandostatina). No dia 20 de janeiro de 2009, foi internado por um quadro clínico de colecistite aguda, tendo-lhe sido efetuado uma colecistectomia laparoscópica. A cirurgia decorreu sem intercorrências, tendo recebido alta clínica no dia 22 de janeiro de 2009. A 5 de junho de 2011, foi internado no serviço de pneumologia do CHCB por infeção e insuficiência respiratória, tendo tido alta no dia 13 de junho de 2011. É importante referir que o paciente é seguido regularmente na consulta do sono, no serviço de pneumologia do CHCB.

Imunizações: o doente possui plano nacional de vacinas atualizado. Não tomou a vacina contra a gripe. Nega reação adversa recorrente das imunizações.

Acidentes e lesões graves: nega qualquer episódio.

Medicação habitual:

Diovan® (Valsartan) 80 mg uma vez por dia

Lasix® (Furosemida) 40 mg uma vez por dia

Alergias: sem alergias alimentares ou medicamentosas conhecidas.

Transfusões: nunca efetuou nenhuma transfusão sanguínea.

Estado Emocional: o doente diz ser bem humorado, estável psicologicamente. Nega antecedentes de doença psiquiátrica.

Antecedentes Familiares

Antecedentes familiares sem relevância.

Revisão por Órgãos e Sistemas

Geral: saudável e com boa força geral. Nega astenia, anorexia, emagrecimento e perda de apetite. Não apresenta alterações no padrão normal do sono.

Sistema endócrino: nega aumento do volume do pescoço, intolerância ao calor e ao frio. Não refere alteração no peso, irritabilidade, alterações da pilosidade ou aumento da sudorese. Nega polidípsia, poliúria, polifagia.

Sistema osteoarticular: nega algias ósseas ou articulares, inflamação ou deformações osteoarticulares. Nega fraturas, artralguas, rigidez articular, luxações, entorses ou outras alterações.

Nos restantes sistemas nada de relevante há a reportar.

História Social e Comportamental

Nascimento

Castelo Branco, no Hospital Amato Lusitano.

Ambiente familiar

Refere ter desde sempre um bom ambiente familiar. Atualmente vive apenas com a mulher, visto que os filhos já saíram de casa. Considera-se uma pessoa bem-disposta, positiva e ativa, com uma vida social satisfatória. Tem por *hobbies* estar com os amigos e passear.

Educação

Refere ter frequentado até à 4ª classe.

Hábitos e Costumes

A sua alimentação é variada e não privada de qualquer alimento. Nega consumo de suplementos vitamínicos ou outros. Desconhece-se hábitos de café ou chá. Refere ingestão moderada de álcool. Fumador em jovem (ex-fumador há 30 anos). Nunca consumiu estupefacientes. Refere ainda não praticar regularmente exercício físico, no entanto faz algumas caminhadas.

História sexual

Não relata problemas ou preocupações.

Condições de habitação

Vive numa habitação confortável, com água canalizada e saneamento básico. Não há referência quanto à posse de animais.

Ambiente

Não tem por hábito viajar.

Exame Objetivo

Observação geral: o doente encontra-se consciente, colaborante e orientado alo e autopsiquicamente. Discurso fluente e coerente. Idade aparente aproximada à real. Eupneico, apresentando uma voz normal. O seu estado geral aparente é de boa nutrição. Ausência de adenopatias generalizadas. Marcha sem alterações. Higiene mantida. No momento da realização do exame objetivo, o doente encontrava-se deitado na cama do quarto a quando do exame objetivo.

Sinais vitais:

Temperatura: 36,8°C (timpânica)

Pulso: 83 batimentos por minuto

FR: 15 ventilações por minuto.

TA: 130/85 mmHg (medição feita, pelas 10:30h, com recurso a um tensímetro digital de braço, sendo a braçadeira colocada cerca de 2 cm acima da flexura do cotovelo).

Antropometria:

Peso: 98 kg

Altura: 1,72 m

Índice de massa corporal (IMC): 33,1

Pele: pele clara (fototipo III), corada e hidratada. Mucosas coradas e hidratadas. Pele mantém boa elasticidade. Não se notam diferenças de temperatura nos membros. Não tem edema generalizado.

Cabeça:

Crânio: normocefálico, com adequada implantação pilosa, sem adenomegalias ou pontos dolorosos. Cabelo de aspeto e textura normal para a idade. Fácies expressiva, mímica facial conservada e concordante com o discurso verbal. Pulsos temporais presentes.

Face: simétrica, sem deformações. Movimentos faciais simétricos e sem alterações.

Olhos: húmidos, sem exoftalmia ou enoftalmia, sem edemas palpebrais ou secreções. Pigmentação normal da íris e da córnea. Esclera anictérica e conjuntivas coradas e hidratadas. Pupilas isocóricas, isoreativas à luz e de contornos regulares. Não foi realizada fundoscopia.

Ouvidos: pavilhões auriculares com implantação normal, sem deformações, lesões, corrimentos ou alterações da cartilagem. Sulcos retroauricular e mastóide delimitados. Meato

auditivo externo permeável, sem sinais de cerúmen visíveis. Não apresenta dor na palpação das orelhas e mastóides. Não foi realizada otoscopia.

Nariz: pirâmide nasal sem deformações. Orifícios nasais não inflamados. Sem rinorreia ou epistaxis.

Boca: lábios acianóticos, sem lesões, mucosa húmida e corada. Língua e úvula sem desvios. Gengivas e palato sem lesões. Faringe sem corrimento posterior.

Pescoço:

Inspeção: sem alterações da forma, dimensões, mobilidade e tónus muscular. Não tem adenopatias ou ingurgitação venosa jugular. Coloração da pele sem alterações. Não se observa ingurgitamento jugular a 45°. Movimentos ativos e passivos de flexão, extensão e rotação do pescoço mantidos. Cicatriz de ferida operatória na zona cervical anterior.

Palpação: pulsos carotídeos presentes e simétricos. Traqueia móvel e centrada. Tireoide sem indícios de ter alterações das dimensões e sem nódulos palpáveis. Não se palpa frêmitos carotídeos nem massas anormais.

Auscultação: pulsos carotídeos simétricos e sem sopros.

Gânglios linfáticos: gânglios occipitais, retroauriculares, pré-auriculares, submandibulares, submentonianos, cervicais, supraclaviculares, axilares, epitrocleanos e popliteus, inguinais sem alterações.

Tórax:

Inspeção: configuração e expansibilidade normais. Simétrico, sem deformidades, cicatrizes ou alterações cutâneas e sem circulação venosa superficial visível. Não se observam tumefacções nem trajetos fistulosos. Eupneico, com mobilidade respiratória rítmica, padrão toraco-abdominal, sem utilização de músculos acessórios. Sem tiragem nem sinais de dificuldade respiratória. Mamas simétricas, sem deformações.

Palpação: sem frêmitos ou massas nas regiões anterior e dorsal. As partes moles da parede torácica, cartilagens costais, costelas e esterno não são dolorosos à palpação. Transmissão das vibrações vocais e elasticidade da parede adequadas.

Percussão: som claro pulmonar em todos os campos pulmonares e área de macicez cardíaca na região pré-cordial.

Auscultação: murmúrio vesicular mantido, audível e simétrico em toda a extensão de ambos os campos pulmonares. Sem ruídos adventícios.

Cardiovascular:

Sinal de *Godet* negativo em ambos os membros inferiores. O doente não usa meias de compressão vascular.

Pulso arterial: pulso radial amplo, cheio, rítmico e sem pulsações anormais à palpação.

Palpação da parede torácica: sem frémitos. Choque da ponta no 5º espaço intercostal na linha medioclavicular (doente sentado a 45°).

Auscultação: primeiro e segundo sons cardíacos audíveis, rítmicos e com intensidade, amplitude e timbre normais em todos os focos (mitral, tricúspide, aórtico e pulmonar), sem desdobramentos ou sopros. Terceiro e quarto sons não audíveis.

Abdômen:

Inspeção: abdômen plano, simétrico, móvel com os movimentos respiratórios e sem peristaltismo intestinal visível. Sem deformações, circulação colateral, nem alterações da distribuição pilosa. Apresenta uma cicatriz no hipocôndrio direito devido a uma colecistectomia.

Auscultação: ruídos hidroaéreos mantidos em todos os quadrantes do abdômen. Não se auscultaram quaisquer outros ruídos compatíveis com sopros vasculares.

Palpação: abdômen mole e depressível, indolor e sem defesa à palpação superficial e profunda em todos os quadrantes. Sem organomegalias ou outras massas palpáveis. Fígado, baço e rins não palpáveis. Sinal de *Blumberg* ausente. Não detetados pontos herniários, sinais de ascite ou outras alterações.

Percussão: zonas de timpanismo e macicez não sugestivas de padrão ascítico ou de organomegalias. *Murphy* renal negativo.

Aparelho Génito-Urinário e Ano-Retal: não observados por falta de condições de privacidade.

Membros:

Membros superiores: conformação anatómica normal, sem alterações à palpação. Não se observam tumefações, úlceras, rede venosa superficial nem pulsações anormais. Não se detetam edemas, cianose, sinais inflamatórios nem diferença de temperatura entre os membros. Articulações com mobilidade mantida e sem deformações visíveis. Não se palpa pontos dolorosos, massas anormais ou adenomegalias. Mãos e dedos sem sinais de cianose e outras alterações. Unhas sem alterações na forma e textura. Pulsos radiais presentes, simétricos, rítmicos e com boa amplitude bilateralmente.

Membros inferiores: conformação anatómica normal, sem alterações à palpação. Não se observam úlceras, varizes, nem pulsações anormais. Não se detetam cianose, edemas periféricos, nem pontos dolorosos. Ausência de artralguas, tumefação e rigidez nas articulações. As articulações apresentam movimento normal. Unhas sem alterações na forma e textura. Pulsos femorais, poplíteos e pediosos palpáveis nos pontos de eleição, rítmicos, amplos, regulares e simétricos.

Coluna Vertebral: vértebras alinhadas, sem deformação nem hérnias discais. Indolor à palpação e com boa flexibilidade. Curvaturas vertebrais dentro dos parâmetros normais.

Exame neurológico sumário: doente consciente, colaborante e orientado no tempo e no espaço, auto e alopsiquicamente. Na avaliação neurológica não foram detetadas alterações relevantes.

Exame psíquico elementar: Revela percepção e atenção mantidas, com preservação da memória durante o exame objetivo. Sem alterações sensitivas ou da fala. Recorre a linguagem fluida e variada, tanto nos contextos semânticos como linguísticos. Sem alterações visíveis.

Exames Complementares de diagnóstico requisitados em consultas anteriores ao internamento

Bioquímica (realizada a 18/04/2012)

- Cálcio Total: 12,4mg/dl
- PTH intacta: 438pg/ ml

Cintigrafia Óssea (realizado a 09/11/2012) - relatório.

A nível da cabeça, concretamente na projeção do maxilar superior esquerdo, tanto a imagem em vista anterior, como o perfil esquerdo, evidenciam uma zona de hipercaptação focal, que se atribuiu a patologia dentária.

A nível dos ombros, omoplatas, clavículas, costelas e esterno não se detetaram alterações valorizáveis.

Observou-se um ligeiro aumento da atividade dos pés e das articulações tíbio-társicas, indiciando patologia reumatismal.

De referir alterações ao nível dos punhos e das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas das duas mãos, o que se atribuiu a lesões de osteoartrite envolvendo estas estruturas osteoarticulares.

Densitometria óssea (realizado a 22-11-2012) - relatório

Densidade da Região da Coluna antero posterior (AP): o DMO medido em coluna AP é de 0,855 g/cm² com uma pontuação -T de -3,2, o que é severamente baixo. O risco de fratura é alto.

Densidade Óssea do Fémur: o DMO medido no colo do fémur é de 0,773g/cm² com uma pontuação - T de -2,3 , sendo um valor baixo. O risco de fratura é moderado.

Cintigrafia das Glândulas Paratiroides (realizado a 14/06/2012) - relatório

Na análise sequencial das imagens obtidas observa-se retenção anómala de radiofármaco na projeção do pólo inferior do lobo direito da tiroide, o que levanta a suspeita quanto a adenoma das paratiroides a este nível (figura 6).

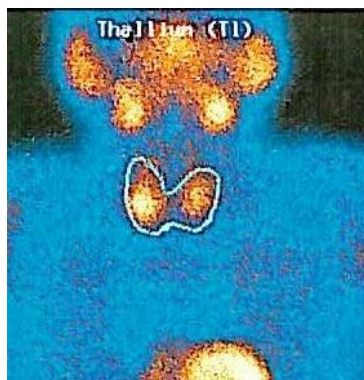


Figura 6 - Cintigrafia da paratiroide

Exames efetuados após a intervenção cirúrgica

Bioquímica (realizado a 21/11/2012)

Medições perioperatórias de PTH

- Antes da excisão do adenoma paratiroide
 - PTH intacta: 511,6pg/ml
- 10 minutos após a remoção da massa tumoral
 - PTH intacta: 201,7pg/ml

Ionograma (realizado a 22/11/2012)

- Cálcio Ionizado: 5,37 mg/dl

Exame Anatomopatológico (resultados obtidos a 30/11/2012) - relatório

Descrição macroscópica: peça de paratiroide (figura 7) com 3,010 g e com 2,6 x 1,8 x 0,8 cm, aberta segundo o maior eixo e expondo um tecido acastanhado, de aspeto homogéneo, com áreas esbranquiçadas e outras congestivas.



Figura 7 - Imagem da peça cirúrgica excisada

Descrição microscópica: Neoplasia epitelial benigna (figuras 8 a 10), bem delimitada por fina camada de tecido fibroso e constituída pela proliferação de células principais, num padrão acinar de aspeto monótono e sem mitoses evidentes, envolvidas por escasso estroma vascularizado. Na periferia observa-se tecido paratiroideo com fenómenos de compressão.

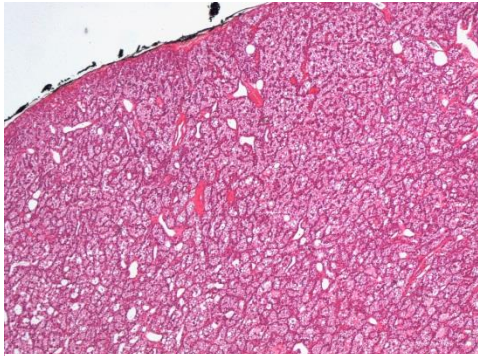


Figura 8 - Adenoma da paratiroide em H&E a ampliação 100x

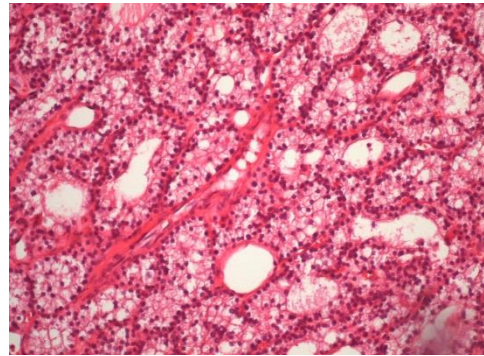


Figura 9 - Adenoma da paratiroide em H&E a ampliação 200x

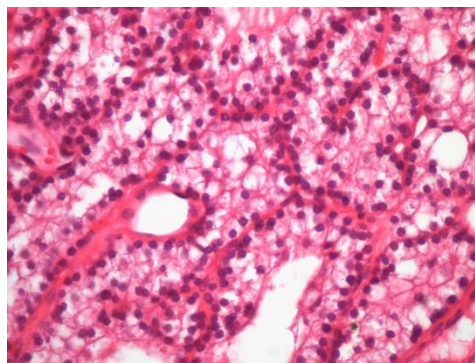


Figura 10 - Adenoma da paratiroide em H&E a ampliação 400x

Diagnóstico Anátomo-Patológico: adenoma da glândula paratiroide inferior direita.

Densitometria óssea (realizada em 09/05/2013) - relatório

O DMO medido em coluna AP L2-L4 é $0,873\text{g/cm}^2$ com uma pontuação - T de -3,1, o qual é marcadamente baixo sendo por isso o risco de fratura elevado.

O DMO medido no colo do fêmur é $0,799\text{g/cm}^2$ com uma pontuação de -T de -2,1. Apesar de ser moderadamente baixo o risco de fratura é alto.

Hipóteses de Diagnóstico

1 - Hiperparatiroidismo Primário

A favor: níveis elevados de cálcio ionizado e de PTH. Ausência de sintomas.

Contra: ausência de fadiga, obstipação, depressão, cólicas renais e litíase renal. Níveis normais de fosfato e da fosfatase alcalina.

Diagnóstico Diferencial

1- Ingestão de diuréticos tiazídicos

A favor: hipercalcemia e níveis normais de fosfatase alcalina e de fosfato.

Contra: inexistência de história de ingestão destes fármacos.

2- Metástases ósseas

A favor: hipercalcemia e níveis normais de fosfato.

Contra: ausência de elevação na fosfatase alcalina, bem como a não existência de neoplasias com predisposição para se metastizar para o sistema esquelético (neoplasia da mama, pulmão rim, tireoide, ovário e cólon).

3- Tireotoxicose

A favor: hipercalcemia e níveis normais de fosfato e de fosfatase alcalina.

Contra: ausência de perda de peso sem perda do apetite, tremor, palpitações, agitação, bócio. Níveis normais de T4 e de T3 bem como de TSH.

4 - Mieloma

A favor: hipercalcemia e níveis normais de fosfato e de fosfatase alcalina.

Contra: ausência de lombalgias, poliúria, polidipsia. Níveis normais da proteína de *Bence-Jones* na urina.

5 - Sarcoidose

A favor: hipercalcemia.

Contra: ausência de tosse, perda de peso, dispneia, sudorese noturna, eritema nodoso. Níveis normais de fosfato, fosfatase alcalina, vitamina D e da enzima conversora da angiotensina.

6 - Hipervitaminose D

A favor: hipercalcemia.

Contra: a não existência de história de ingestão de vitamina D. Níveis normais de fosfato.

7 - Produção ectópica de hormona paratiroide

A favor: hipercalcémia, níveis elevados de PTH.

Contra: níveis normais de fosfato e de fosfatase alcalina. A não existência de uma neoplasia (ex. cancro do pulmão) capaz da produção ectópica desta hormona.

Tratamento

Foi realizada uma paratiroidectomia (figura 11A e 11B) na qual foi removida a glândula paratiroide inferior direita. Seguidamente, a técnica utilizada vai ser descrita detalhadamente.

1. Efetuou-se uma incisão de Kocher a cerca de 3 cm acima da chanfradura esternal sobre a prega cutânea;
2. Procedeu-se à abertura por planos e posteriormente à disseção e confecção dos retalhos cutâneos superior e inferior;
3. Em seguida fez-se a abertura mediana dos músculos pré-tiroideos e a dissecação até à glândula tiroidea;
4. Seguidamente fez-se a dissecação do lobo direito da tiroide até à identificação da glândula paratiroide inferior direita, a qual se encontrava aderente ao terço inferior do lobo direito da tiroide. A glândula paratiroide encontrava-se aumentada com cerca de 2,5 cm x 1,5 cm de dimensões e com coloração escura;
5. Realizou-se então uma paratiroidectomia com laqueação do pedículo vascular com vicryl 3/0. Remoção da peça operatória;
6. Procedeu-se à lavagem e à revisão da hemóstase;
7. Colocou-se um dreno aspirativo de Blake de 10 exteriorizado por contra incisão no lado contra lateral;
8. Aproximou-se os músculos anteriores do pescoço no plano mediano com sutura contínua com Vicryl 3/0;
9. Conclui-se com um encerramento por planos e com a colocação de agramos para se fazer um encerramento cutâneo.

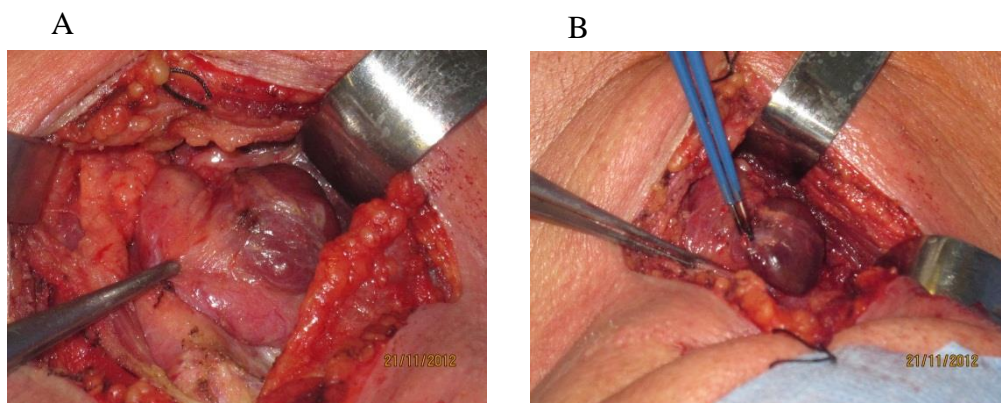


Figura 11 - Paratiroidectomia
A - Abordagem inicial à glândula tiroide e paratiroide
B - Fase mais avançada da dissecação

Resumo da História Clínica

Doente do sexo masculino, 69 anos de idade, ex-fumador (deixou de fumar há 30 anos), que foi reencaminhado pela médica de família por hipercalcémia e níveis elevados de PTH para uma consulta no serviço de medicina interna no CHCB. O internista mandou repetir as análises as quais demonstraram uma vez mais níveis elevados de cálcio e de PTH o que sugeriu imediatamente um diagnóstico de hiperparatiroidismo primário, sendo importante de referir que o paciente estava assintomático. Posto isto, o internista pediu o apoio da cirurgia geral, tendo sido marcada uma consulta de cirurgia para o doente. Ao doente foi entretanto administrado ácido zoladrónico endovenoso para baixar os níveis de cálcio. O paciente foi operado no dia 21/11/2012 tendo a cirurgia decorrido sem intercorrências, apresentado assim um prognóstico muito favorável.

17. Discussão

A incidência de características radiológicas específicas para o HPTp decresceu desde a massificação da medição dos níveis plasmáticos de cálcio durante as análises sanguíneas em exames de rotina, levando a uma detecção precoce da doença sendo assim menos frequentes casos de osteíte fibrosa quística.¹¹³ Embora a osteíte fibrosa quística seja incomum nos países desenvolvidos, tal não implica que o esqueleto não seja afetado em pacientes assintomáticos.¹¹³

O advento da densidade mineral óssea como uma importante ferramenta de diagnóstico para a osteoporose ocorreu no momento em que o quadro clínico do HPTp foi mudando de doença sintomática para assintomática.¹¹³

A integridade óssea advém de interações dinâmicas entre os osteoblastos (osteogénese) e os osteoclastos (osteólise).¹⁹ Jilka et al. publicou um estudo em 1999 no qual demonstram que um incremento no número de osteoblastos e consequente formação de osso estão estreitamente relacionadas com o efeito anti-apoptótico da PTH sobre os osteoblastos.¹¹⁴ Esta hormona tem um efeito anabólico sobre o osso trabecular (ex. região lombar da coluna vertebral), e catabólico no osso cortical (ex. 1/3 distal do rádio).²³ Uma elevação contínua nos níveis de PTH tem um efeito catabólico, enquanto a exposição intermitente a níveis elevados de PTH apresenta efeito anabólico sobre o sistema esquelético.²³

Este perfil densitométrico no qual há uma preservação relativa da DMO na coluna vertebral e decréscimo do osso cortical em locais como o 1/3 distal do rádio, nem sempre se observa.^{113,115} Aproximadamente 15% dos pacientes com HPTp apresentam osteopenia vertebral a quando do diagnóstico.¹¹⁶

A análise histomorfométrica da biopsia óssea em pacientes com HPTp evidencia uma diminuição no volume de osso cortical, bem como uma redução na porção trabecular.¹¹⁷ Um dos mecanismos pelo qual o osso trabecular sofre parcas alterações quando comparado com as áreas corticais prende-se com a preservação das placas ósseas interligadas.¹¹⁷

Como previamente referido, a densitometria óssea é um importante fator preditivo do risco de fratura em pacientes com HPTp. Teoricamente seria de esperar um aumento significativo da incidência de fraturas na região do antebraço, ao passo que na coluna lombar este risco estaria diminuído, contudo diversos estudos, excetuando os de Dauphine e Khosla, não conseguiram chegar a resultados conclusivos.¹¹⁸ Quando a fratura vertebral é o primeiro achado clínico raramente os pacientes apresentam HPTp.¹¹⁸ Embora fosse expectável um aumento na incidência de fraturas nos ossos longos tal não foi até à data confirmado.¹¹⁸

Nesta patologia certas características esqueléticas tendem a competir umas com as outras, assim o decréscimo no espessamento cortical incrementa o risco de fratura, o qual é de certa maneira contrabalançado pela preservação da microarquitetura óssea.^{19, 23}

Após uma paratireoidectomia bem sucedida verifica-se um aumento da DMO na porção lombar da coluna vertebral, bem com na região femoral e no 1/3 distal do rádio.⁶¹

É importante salientar que neste doente a DMO na porção lombar (L2-L4) da coluna vertebral, na densitometria efetuada a 22/11/2012, é de $0,855\text{g/cm}^2$ com um score T de -3,1, ao passo que no exame realizado a 9/05/2013 estes valores são de 0,873 e -3,2 respetivamente. Apesar de um aumento na DMO o risco de fratura continua elevado. Quanto aos valores de DMO medidos no colo do fémur regista-se um acréscimo de $0,773\text{g/cm}^2$ (score T -3,3) para um valor de $0,779\text{g/cm}^2$ (score T -2,1). Não obstante esta melhoria nos valores de DMO, o risco de fratura continua aumentado.

Em suma, os dados obtidos neste paciente apontam para um aumento na DMO posteriormente à remoção cirúrgica da lesão patológica, contudo para os resultados serem estatisticamente significativos teria de ser efetuado um estudo com vários pacientes num período de tempo mais prolongado, entre a densitometria antes da cirurgia e a densitometria depois da cirurgia visto que o incremento na DMO é gradual não havendo por isso uma redução drástica no risco de fratura aquando do segundo exame.

18. Conclusão

O único tratamento que permite a cura em pacientes sintomáticos e assintomáticos com HPTp é a paratiroidectomia.

Pese embora o desenvolvimento hodierno da terapia médica, a intervenção cirúrgica tornou-se massivamente aplicada englobando para além de pacientes sintomáticos, os assintomáticos e os de alto risco (ex. octogenários e nonagenários), para os quais até há pouco tempo não era considerada a cirurgia como tratamento de primeira linha. A cirurgia tornou-se acessível e adequada para a maioria dos pacientes, sobretudo após a introdução de técnicas minimamente invasivas e do uso de anestesia local. Muitos médicos dão indicação favorável à cirurgia em detrimento da terapia médica, mesmo que o paciente não se enquadre nos critérios da NIH para a paratiroidectomia.⁷⁶ Esta recomendação tem por base estudos que documentam a história natural do HPTp não tratado, e pesquisas demonstrativas do aumento na qualidade de vida, diminuição nos riscos de litíase renal, doenças cardiovasculares e morte prematura, bem como uma melhoria da densidade óssea após a intervenção cirúrgica.⁷⁶

Seguramente, pesquisas futuras continuarão com o objetivo de tratar o paciente certo com terapia adequada, minimizar as complicações e melhorar a qualidade de vida.

Tratamento cirúrgico no Hiperparatireoidismo Primário.
Estudo bibliográfico atualizado e casos clínicos.

19. Bibliografia

1. Melton LJ III. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17(2):12-17.
2. Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009.
3. Inaba M, Ishikawa T, Imanishi Y, Ishimura E, Nakatsuka K, Morii H, Nishizawa Y. Pathophysiology and diagnosis of primary hyperparathyroidism--strategy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother.* 2000 Jun;54(1):7-11.
4. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):8-13.
5. Egan KR, Adler JT, Olson JE, Chen H. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a risk-benefit analysis. *J Surg Res.* 2007 Jun 15;140(2):194-8.
6. Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol.* 2011 Jun 2; 2011:1-8.
7. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol.* 2011 Apr;24(2):78-93.
8. Longmore M, Wilkinson I B, Davidson E H, Foulkes A, Mafi A R. Clinical Medicine. 8th Edition, UK: Oxford University Press. 2010.
9. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg.* 2005;242(5):642-50.
10. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004; 97(10):494-5.
11. Owen R. The life of Richard Owen. New York: D Appleton, 1894.
12. Owen R. On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. Unicornis, L.). *Trans Zool Soc Lond.* 1862; 4:31-58.
13. Sandström IV. En ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur. *Ups Läk Förh* 1880;15:441-71
14. Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandstrom. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol* 1996;20(9):1123-44.

15. Mandl F. Hyperparathyroidism. A review of historical developments and the present state of knowledge on the subject. *Recent Adv Surg* 1947;21:374-439.
16. Moore K L, Dalley A F. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
17. Drake R L, Vogl W, Mitchell A W M. *Gray's Anatomy for Students*. 2nd Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009.
18. Snell R S. *Clinical Neuroanatomy*. 6th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
19. Mescher A L. *Junqueira's Basic Histology*. 12th Edition, USA: McGraw-Hill Companies. 2010.
20. Underwood J C E, Cross S S. *General and Systematic Pathology*. 5th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009.
21. Moore K L, Persaud T V N. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 7th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2003.
22. Dudek R W. *High-Yield Embriology*. 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
23. Hall J E, Guyton A C. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
24. Barrett K E, Boitano S, Barman S M, Brooks H L. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 24th Edition, USA: McGraw-Hill Company. 2012.
25. Rhoades R A, Bell D R. *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*. 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
26. Mccance K L, Huether S E, Brashers V L, Rote N S. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 6th Edition, Missouri: Mosby Elsevier. 2010.
27. National Center for Health Statistics, Data Warehouse, GMWKI. 2005 Total deaths for each cause by 5-year age groups, United States. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
28. Lafferty FW, Hubay CA. Primary hyperparathyroidism: a review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as basis for a rational approach to treatment. *Arch Intern Med*. 1989;149:789-796.

29. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Listrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997; 122:1117-1123.
30. Hedbäck G, Odén A, Tissell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1991;15:399-405.
31. Hedbäck GM, Odén AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*. 2002;251:476-483.
32. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, Leese GP. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study. *Clin Endocrinol*. 2010;73:30-34.
33. Popovic JR. National hospital discharge survey: annual summary with detailed diagnosis and procedure data. DHHS Publication No. (PHS)2001-1722. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. 1999
34. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21:171-177.
35. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997;126:433-440.
36. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact on a community. *N Engl J Med*. 1980; 302:189-193.
37. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in paediatric hospital. *QJM*. 1996; 89:921-932.
38. Loh KC, Duh QY, Shoback D, Gee L, Siperstein A, Clark OH. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol*. 1998;48:435-443.
39. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol*. 1971;55:523-526.
40. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011; 71:139-144.

41. Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res.* 2011; 34:296-300.
42. Marini C, Giusti M, Armonino R, Ghigliotti G, Bezante G, Vera L, Morbelli S, Pomposelli E, Massollo M, Gandolfo P, Minuto F, Sambuceti G. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37:2256-2263.
43. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, Melhus H, Held C, Michaëlsson K, Lind L, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12:1186-1192.
44. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Bowman HM, Zeigler MA, Udelsman R. Cost implications of different surgical management strategies for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1998; 124:1028-1035.
45. Zanoeco K, Heller M, Sturgeon C. Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011; 17:1-14.
46. Longo D L, Kasper D L, Jameson J L, Fauci A S, Hauser S L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Volumes 1 and 2, 18th Edition, USA: McGraw-Hill Company. 2012.
47. Kumar P, Clark M. *Kumar and Clark's Clinical Medicine.* 8th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012.
48. Colledge N R, Walker B R, Ralston S H. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 21st Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2010.
49. Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg.* 2012;46:171-89.
50. Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD. Parathyroid imaging by Tc/Tl scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1990;16(8-10):607-13.
51. Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg.* 1998;186(3):293-305.
52. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioğlu A, Tunaci M, Adalet I, Bozbora A, Ozarmağan S. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope.* 2006;116(4):580-5.

53. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, Aktas A. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008;22(2):123-31.
54. Milas M, Mensah A, Alghoul M, Berber E, Stephen A, Siperstein A, Weber CJ. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy. *Thyroid.* 2005;15(9):1055-9.
55. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium , sestamibi, scintigraphy. *Clin Endocrinol.* 2002;57(2):241-9.
56. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;136(4):872-80.
57. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-72.
58. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1706-15.
59. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, Shapiro SE, Edeiken BS, Truong MT, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* 2006;140(6):932-40.
60. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTcMIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. *Radiology.* 2001;218(3):783-90.
61. Herring W. *Learning Radiology: Recognizing the Basics.* 2nd Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
62. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-65.
63. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:87-91.

64. Strewler GJ. A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. *JAMA*. 2005;293:1772-1779.
65. Khan AA. Medical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013 Jan-Mar;16(1):60-3.
66. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. 2009 Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:335-339.
67. Farford B, Presutti J, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:351-355.
68. Padmanabhan H. Outpatient management of primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 2011 Oct;124(10):911-4.
69. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. 2010;17(2): 242-255.
70. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a 5 year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4860-4867.
71. Franceschini N, Joy MS, Kshirsagar A. Cinacalcet HCl: a calcimimetic agent for the management of primary and secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Aug;12(8):1413-21.
72. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. *Surgery*. 2002; 131: 502-508.
73. Chen H, Zeiger MA, Gordon TA, Udelsman R. Parathyroidectomy in Maryland. effects of an endocrine center. *Surgery*. 1996; 120: 948-952.
74. Chen H, Parkerson S, Udelsman R. Parathyroidectomy in the elderly: do the benefits outweigh the risks? *World J Surg*. 1998; 22: 531-535.
75. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1991 *J Bone Miner Res*. 1990, October 29-31; 6(2):S1-S166.

76. Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J*. 2008;12(1):32-37.
77. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PHG, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2004;239(4):528-535.
78. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs RW Jr, Gardner DG, Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med*. 1980 Mar;92(3):351-6.
79. Dowthwaite SA, Young JE, Pasternak JD, Yoo J. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry*. 2013;16(1): 48-53.
80. Townsend C, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL. *Sabiston's Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 18th Edition. , Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008.
81. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur J Med Res*. 2005;10(7): 287-291.
82. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;236(5):543-551.
83. Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, Beery D, Armand R, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: Practice patterns of endocrine surgery. *Surgery*. 2006;139:527-534.
84. Hunter JG. Minimally invasive surgery: the next frontier. *World J Surg*. 1999;23(4):422-4.
85. Carling T, Udelsman R. Parathyroid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2003;4(4):319-28.
86. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-372.
87. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Profile of a clinical practice: thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2658-2665.

88. Henry JF, T. Defechereux, L. Gramatica, C. De Boissezon Endoscopic parathyroidectomy via a lateral neck incision. *Ann Chir.*1999;53:302-306.
89. Takami H, Ikeda Y, Wada N. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Biomet Pharmacother.*2000; 54(1):17-20.
90. Sosa J, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy. *Surg Oncol* 2003; 12:125-34.
91. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, Pinchera A, Marcocci C. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1998 Aug;8(4):189-94.
92. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon W. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg.* 2006 May;30(5):721-31.
93. Berti P, Colb. Limits and drawbacks of video-assisted parathyroidectomy. *Br J Surg* 2003; 90:743-7.
94. Casserly P, Kirby R, Timon C. Outcome measures and scar aesthetics in minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Mar;136(3):260-4.
95. Katz L, Abdel Khalek M, Crawford B, Kandil E. Robotic-assisted transaxillary parathyroidectomy of an atypical adenoma. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 May;21(3):201-5.
96. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg.* 2000;191:336-340.
97. Tolley N, Arora A, Palazzo F, Garas G; Dhawan R; Cox J; Darzi A. Robotic-assisted parathyroidectomy: a feasibility study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(6):859e866.
98. Goldstein RE, Colb. Effect of minimally invasive radio-guided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2000; 231(5):732-42.
99. Murphy C, Norman J. The 20 percent rule: a simple instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen section and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery.* 1999;126:1023- 9.

100. Livingston CD, Victor B, Askew R, Abikhalid J, Meynig J, Lindsey M, Jones L. Surgeon-performed ultrasonography as an adjunct to minimally invasive radio-guided parathyroidectomy in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(1):28-32.
101. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery.* 1993; 114:1019-1023.
102. Boggs JE, Irvin GL, Molinari AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery.* 1996 120(6):954-958.
103. Inabnet WB, Dakin GF, Haber RS, Rubino F, Diamond EJ, Gagner M. Targeted parathyroidectomy in the era of intraoperative parathormone monitoring. *World J Surg.* 2002;26(8):921-925.
104. Irvin GL, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg.* 1994;168(5):466-468.
105. Irvin GL, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg.* 2004;239 (5):704-708.
106. Duh QY. What’s new in general surgery: endocrine surgery. *J Am Coll Surg.* 2005; 201:746-753.
107. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it “value-add” to decision-making? *J Am Coll Surg.* 2006;203(1):1-6.
108. Almquist M, Manjer J, Bondeson L, Bondeson AG. Serum calcium and breast cancer risk: results from a prospective cohort study of 7,847 women. *Cancer Causes Control.* 2007 Aug;18(6):595-602.
109. Skinner HG, Schwartz GG. Serum calcium and incident and fatal prostate cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2302-5.
110. Michels KB, Xue F, Brandt L, Ekbom A. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J Cancer.* 2004 Jun 20;110(3):449-51.
111. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K, Prinz RA. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery.* 2003 Oct;134(4):675-81.

112. Silverberg SJ, Shane E, DeLaCruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1989;4:283-291.
113. Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, Winnerback K, Roos J, Ljunghall S, Rastad J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg*. 2002;26:931-6.
114. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW: Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res*. 1991;6:585-589.
115. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81: 4007-4012.
116. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:930-938.
117. Dauphine RT, Riggs BL, Scholz DA: Back pain and vertebral crush fractures: an unrecognized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1975;83:365-367.
118. Putz R, Pabst R. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 13th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
119. Young B, Heath JW. Wheater histologia functional. 4ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2000.
120. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica 7ª edição, São-Paulo: Sauders Elsevier. 2004.